



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΠΟΛΥΤΕΧΝΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
ΤΜΗΜΑ ΜΗΧΑΝΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

Διπλωματική Εργασία

# **Εναπόθεση Ξηράς Σκόνης στον Πνεύμονα**

υπό

**ΟΥΡΑΝΙΑΣ ΚΕΛΕΣΙΔΟΥ**

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του

ΠΜΣ

2018

© 2018 Κελεσίδου Ουρανία

Η έγκριση της διπλωματικής εργασίας από το Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών της Πολυτεχνικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

## **Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:**

Πρώτος Εξεταστής (Επιβλέπων)	Δρ. Βασίλειος Μποντόζογλου Καθηγητής, Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Δεύτερος Εξεταστής	Δρ. Δημήτρης Παντελής Καθηγητής, Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Τρίτος Εξεταστής	Δρ. Παναγιώτης Τσιακάρας Καθηγητής, Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

## Ευχαριστίες

Πρώτα απ' όλα, θέλω να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα της διπλωματικής εργασίας μου, Καθηγητή κ. Βασίλειο Μποντόζογλου, για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγησή του κατά τη διάρκεια της δουλειάς μου. Επίσης, είμαι ευγνώμων στα υπόλοιπα μέλη της εξεταστικής επιτροπής της διπλωματικής εργασίας μου, καθηγητές κ. Δημήτρη Παντελή και κ. Παναγιώτη Τσιακάρα για την προσεκτική ανάγνωση της εργασίας μου και για τις πολύτιμες υποδείξεις τους. Επίσης, ευχαριστώ τον Δημήτρη Βαπορίδη για την υποστήριξη και τη βοήθειά του, καθόλη τη διάρκεια των προσπαθειών μου για την εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας. Πάνω απ' όλα, είμαι ευγνώμων στους γονείς μου, Γεωργία Μποζατζίδου και Νεόφυτο Κελεσίδη για την ολόψυχη αγάπη και υποστήριξή τους όλα αυτά τα χρόνια. Αφιερώνω αυτή την εργασία στην οικογένεια μου και ιδιαιτέρως στη μητέρα μου και στον πατέρα μου.

Κελεσίδου Ράνια

Τα εισπνεόμενα φαρμακευτικά αερολύματα χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο τα τελευταία χρόνια, για τη θεραπεία νοσημάτων τόσο του αναπνευστικού συστήματος, όσο και νοσημάτων σε διάφορα άλλα μέρη του ανθρώπινου σώματος. Σε πολλές περιπτώσεις αντικαθιστούν πλέον τις συμβατικές θεραπείες, αφού μπορούν να επιτύχουν εξαιρετικά ταχεία μεταφορά του φαρμάκου μέσω του επιθηλιακού ιστού των πνευμόνων στο αίμα.

Στην παρούσα διπλωματική γίνεται μελέτη και παρουσίαση των μοντέλων που προβλέπουν τις εναποθέσεις των αερολυμάτων αυτών στις διάφορες περιοχές του αναπνευστικού συστήματος. Η πρόβλεψη της μεταφοράς και εναπόθεσης των σωματιδίων έχει εξαιρετική σημασία προκειμένου να μεγιστοποιηθεί η αποτελεσματικότητα των θεραπειών μέσω φαρμακευτικών αερολυμάτων. Στην προσπάθεια να αναπτύξουμε ένα μοντέλο που υπολογίζει τις ποσότητες ενός εισπνεόμενου αερολύματος που εναποτίθενται στον πνεύμονα, έχει πολύ μεγάλη σημασία να γνωρίζουμε πόσο από αυτό το αερόλυμα, και τι μεγέθη σωματιδίων, είναι ικανά να προσπεράσουν το στόμα και τον λαιμό. Αυτή η διπλωματική εργασία θα επικεντρωθεί στο κομμάτι αυτό, στην πρόβλεψη δηλαδή του ποσοστού του αερολύματος που θα καταφέρει να περάσει το ‘φιλτράρισμα’ από το στόμα και τον λαιμό, και θα καταλήξει στον πνεύμονα.

Inhaled pharmaceutical aerosols are used more and more in recent years, for the treatment of respiratory diseases, as well as diseases in other regions of the human body. In many cases they have completely substituted the conventional treatments, since they are able to achieve rapid drug transportation through the epithelial tissue of the lung into the bloodstream.

The purpose of this thesis is to study and identify the models that predict the deposition of the aforementioned aerosols at the different regions of the respiratory tract. The prediction of the transport and deposition of these particles is very valuable in order to maximize the effectiveness of the treatments using pharmaceutical aerosols. In order to develop a model able to calculate the amounts of an inhaled aerosol that are deposited in the lung region, it's crucial to know the amount of this aerosol, and the particle sizes, that manage to pass by the mouth and throat. This will be the main focus of this study, the prediction of the fraction of particles that will manage to overcome the ‘filtering’ of the mouth and throat, and will end up in the lung.

# Περιεχόμενα

---

## Περίληψη

## Κατάλογος Σχημάτων & Εικόνων

<b>1. Το αναπνευστικό σύστημα</b>	<b>9</b>
1.1 Εισαγωγή στο Αναπνευστικό Σύστημα	9
1.2 Δομή και Μορφολογία Αναπνευστικού Συστήματος	9
1.3 Φυσιολογία Αναπνοής και Ρυθμοί Ροής	11
1.4 Το μοντέλο A του Weibel	13
<b>2. Κίνηση Σωματιδίου σε Υγρό</b>	<b>15</b>
2.1 Οπισθέλκουσα Δύναμη	15
2.2 Ταχύτητα Καθίζησης	18
2.3 Οπισθέλκουσα Δύναμη σε πολύ μικρά σωματίδια	19
2.4 Αεροδυναμική Διάμετρος	20
<b>3. Μηχανισμοί Εναπόθεσης</b>	<b>22</b>
3.1 Βαρυτική καθίζηση (Gravitational Settling)	23
3.1.1 Ροή Poiseuille	26
3.1.2 Στρωτή Εμβολική Ροή	28
3.1.3 Εμβολική Ροή Πλήρους Ανάμιξης	28
3.2 Αδρανειακή Πρόσκρουση	30
3.3 Διάχυση Brown (Brownian Diffusion)	33

<b>4. Μοντελοποίηση της εναπόθεσης σωματιδίων στον πνεύμονα</b>	<b>36</b>
4.1 Πιθανότητες Εναπόθεσης	36
4.2 Μοντέλα Εναπόθεσης	37
4.2.1 Δυναμικά Μοντέλα Lagrange	38
4.2.2 Δυναμικά Μοντέλα Euler	39
4.3 Επίδραση Παραμέτρων στην Εναπόθεση	42
4.4 Εναπόθεση στο Στόμα και στον Λαιμό	44
4.4.1 Σύγκριση Μοντέλων	46
4.4.2 Αποτελέσματα	47
4.5 Πειραματικά Δεδομένα Εναπόθεσης	49
<b>5. Συμπεράσματα</b>	<b>53</b>
<b>6. Βιβλιογραφία</b>	<b>54</b>

# Κατάλογος Σχημάτων & Εικόνων

---

Εικόνα 1 : Μέρη του αναπνευστικού συστήματος (google)	10
Εικόνα 2 : Μοντέλο του αναπνευστικού συστήματος, $G = 0$ αριθμός της γενιάς (researchgate.net)	13
Εικόνα 3 : Όγκοι και χωρητικότητες του πνεύμονα κατά την αναπνοή (Wikipedia)	12
Εικόνα 4 : Αεραγωγός διαμέτρου $D$ , μήκους $L$ με κλίση γωνίας $\theta$ από την οριζόντιο (Finlay, 2001)	23
Εικόνα 5 : Το ποσοστό $\bar{P}_s$ του αερολύματος που καθιζάνει σε σωλήνα σε τυχαία γωνία από την διαγώνιο ως συνάρτηση της παραμέτρου $t'$ για τα τρία διαφορετικά είδη ροής (Finlay, 2001)	29
Εικόνα 6 : Αδρανειακή πρόσκρουση (google)	30
Εικόνα 7 : Η τροχιά σφαιρικών σωματιδίων που εναποτίθενται στον αέρα για α) ένα σωματίδιο διαμέτρου $d \gg$ μέση ελεύθερη διαδρομή των μορίων του αέρα, και β) ένα σωματίδιο με διάμετρο σχεδόν ίση με την μέση ελεύθερη διαδρομή. (Finlay, 2001)	34
Εικόνα 8 : Τμήμα ενός αεραγωγού στον πνεύμονα σε βάθος $x$ (Finlay, 2001)	39
Εικόνα 9 : Σύγκριση των ET DFs σαν ποσοστό της εισπνεόμενης δόσης, υπολογισμένο με διαφορετικά αναλυτικά μοντέλα. Τα δεδομένα αφορούν πειράματα που διεξήχθησαν με μεγάλου μεγέθους αερολύματα (Conway, 2013)	47
Εικόνα 10 : Σύγκριση των ET DFs σαν ποσοστό της εισπνεόμενης δόσης, υπολογισμένο με διαφορετικά αναλυτικά μοντέλα. Τα δεδομένα αφορούν πειράματα που διεξήχθησαν με μικρού μεγέθους αερολύματα (Conway, 2013)	48
Εικόνα 11 : Σύνοψη της αποτελεσματικότητας της εναπόθεσης στο στόμα σαν συνάρτηση της παραμέτρου πρόσκρουσης σε εθελοντές (researchgate.net)	49
Εικόνα 12 : Μεταβολή των διαφορετικών ειδών εναπόθεσης σε σχέση με την αεροδυναμική διάμετρο (semanticscholar.org)	50
Εικόνα 13 : Τραχεοβρογχική εναπόθεση σε σχέση με το μέγεθος σωματιδίων και την ηλικία, υπολογισμένα μέσω δυναμικού μοντέλου Lagrange (Hofmann et al., 1989)	51
Εικόνα 14 : Κυψελιδική εναπόθεση σε σχέση με το μέγεθος σωματιδίων και την ηλικία, υπολογισμένα μέσω δυναμικού μοντέλου Lagrange (Hofmann et al., 1989)	52

---

Πίνακας 1 : Οι διαστάσεις της γεωμετρίας πνεύμονα κατά Weibel A μοντέλου, προσαρμοσμένες για όγκο πνεύμονα 3 l, συγκρινόμενες με τη συμμετρική γεωμετρία πνεύμονα που χρησιμοποιείται από τον Finlay (Finlay, 2001)	14
Πίνακας 2 : Διάφοροι τύποι για την αδρανειακή πρόσκρουση που υπάρχουν στην βιβλιογραφία. Να σημειωθεί ότι $Stk$ είναι ο αριθμός Stokes στον αεραγωγό όπου προκύπτει η πρόσκρουση. (Finlay, 2001)	32
Πίνακας 3 : Πειραματικές συνθήκες για κάθε πείραμα εισπνοής (Conway, 2013)	46
Πίνακας 4 : Εξωθωρακικές διαστάσεις για υγιή άτομα και τυπικές διαστάσεις (Grgic, 2004)	46
Πίνακας 5 : Αποτελέσματα για κάθε αντικείμενο και κάθε πείραμα. Τα δεδομένα δίνονται ως ποσοστά εισπνεόμενου αερολύματος (Conway, 2013)	47



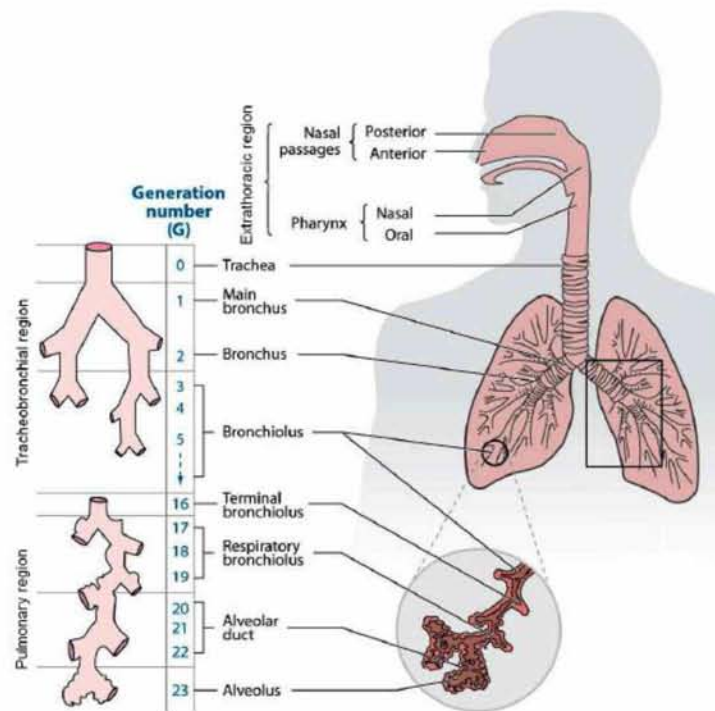
### 1.1 Εισαγωγή στο Αναπνευστικό Σύστημα

Η χορήγηση φαρμάκων από το αναπνευστικό σύστημα γίνεται κυρίως με τη χρήση αερολυμάτων. Τα αερολύματα είναι συστήματα διασποράς υγρών ή στερεών σωματιδίων σε μια συνεχή αέρια φάση, τα οποία είναι σταθερά για χρονικό διάστημα αρκετό ώστε να επιτρέπεται η παρατήρησή τους και η διεξαγωγή φυσικών μετρήσεων σ' αυτά. Τα αερολύματα αποτελούν γενικά μια μορφή χορήγησης με μοναδικές ιδιότητες διότι εξασφαλίζουν εύκολο κι ανώδυνο τρόπο χορήγησης απευθείας στον τόπο δράσης και επιτυγχάνουν το ίδιο φαρμακολογικό αποτέλεσμα με πολύ μικρότερες δόσεις σε σχέση με το αν χορηγούνταν από το στόμα ή παρεντερικά, ιδιότητα πολύ σημαντική για την ελαχιστοποίηση παρενεργειών στον ασθενή. Για την καλύτερη κατανόηση της χορήγησης φαρμάκων από το αναπνευστικό σύστημα είναι καλό να αναφερθούν κάποια στοιχεία σχετικά με την ανατομία και τη φυσιολογία της αναπνευστικής οδού.

Στο κεφάλαιο αυτό θα μιλήσουμε για το ανθρώπινο αναπνευστικό σύστημα, την πολυπλοκότητα του, και τις βασικές πτυχές της γεωμετρίας του πνεύμονα ώστε να γίνει κατανοητή η εναπόθεση αερολυμάτων σε αυτό.

### 1.2 Δομή και Μορφολογία Αναπνευστικού Συστήματος

Το ανθρώπινο αναπνευστικό σύστημα (respiratory tract) μπορεί να χωριστεί σε τρεις περιοχές. Την εκτός-θώρακα περιοχή (extrathoracic region), την τραχειοβρογχική περιοχή (tracheo-bronchial region) και την κυψελιδική περιοχή (pulmonary or alveolar region). Οι δύο τελευταίες αποτελούν μαζί την εντός-θώρακα περιοχή η οποία είναι γνωστή και ως πνεύμονας (thoracic region - lung).



Εικόνα 1 : Μέρη του αναπνευστικού συστήματος (google)

Η εκτός-θώρακα περιοχή (extrathoracic region also referred to as ‘upper airways’) χωρίζεται στα ακόλουθα μέρη:

- Στοματική κοιλότητα (oral cavity - buccal cavity), δηλαδή το στόμα
- Ρινική κοιλότητα (nasal cavity), δηλαδή η μύτη
- Λάρυγγας (larynx), το τμήμα του λαιμού που βρίσκεται πριν την τραχεία και περιέχει τις φωνητικές χορδές (vocal chords)
- Φάρυγγας (pharynx), το τμήμα του λαιμού ανάμεσα στον λάρυγγα και είτε το στόμα (oropharynx), είτε την μύτη (nasopharynx). Ο φάρυγγας μπορεί με τη σειρά του να χωριστεί σε μέρη που περιλαμβάνουν τη διαδρομή από τον λάρυγγα στο στόμα και τη μύτη. Ο όρος λαιμός (throat) συνήθως αναφέρεται στον φάρυγγα μαζί με τον λάρυγγα.

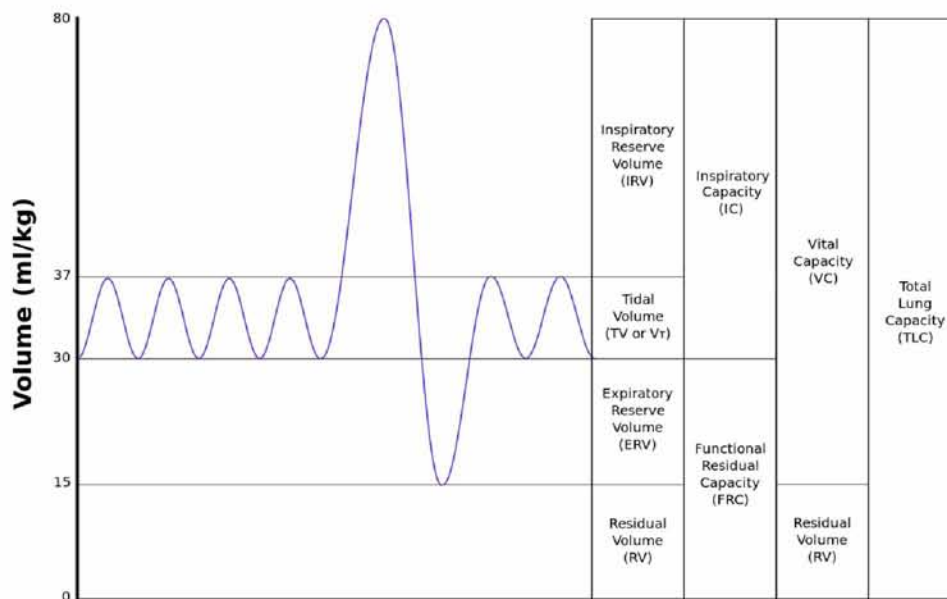
Η εκτός-θώρακα περιοχή έχει πολύπλοκη γεωμετρία, με σημαντικές διαφοροποιήσεις από άνθρωπο σε άνθρωπο. Για ένα συγκεκριμένο άτομο μπορούν να παρατηρηθούν σημαντικές διαφοροποιήσεις στο σχήμα της στοματικής κοιλότητας εξαιτίας αλλαγών στη θέση της γλώσσας και του σαγονιού. Πρέπει να σημειωθεί ακόμη ότι το λαρυγγικό άνοιγμα στην τραχεία μεγαλώνει όσο αυξάνεται ο ρυθμός ροής, είναι δηλαδή μια χρονο-εξαρτώμενη γεωμετρία (Finlay, 2001).

### 1.3 Φυσιολογία Αναπνοής και Ρυθμοί Ροής

Οι όγκοι που υπάρχουν στον πνεύμονα κατά τα διάφορα στάδια της αναπνοής είναι γνωστοί σαν όγκοι (volumes) και χωρητικότητες (capacities). Η διαφορά των όγκων από τις χωρητικότητες είναι το ότι οι όγκοι μετρούνται απευθείας ενώ οι χωρητικότητες υπολογίζονται από τους όγκους.

Οι πιο βασικοί ορισμοί όγκων και χωρητικοτήτων είναι:

- TV : Εισπνεόμενος όγκος (Tidal Volume): ο όγκος αέρα που εισπνέεται και εκπνέεται σε κανονικές συνθήκες αναπνοής (κανονική αναπνοή - tidal breathing).
- f : Συχνότητα αναπνοής (Breathing Frequency): ο αριθμός των κανονικών αναπνοών σε ένα λεπτό (συνήθως περίπου 12 αναπνοές το λεπτό για ενήλικες).
- FRC : Λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (Functional Residual Capacity): ο όγκος που υπάρχει στον πνεύμονα πριν μια εισπνοή σε κανονικές συνθήκες αναπνοής (συνήθως γύρω στα 3 λίτρα για ενήλικες).
- TLC : Ολική πνευμονική χωρητικότητα (Total Lung Capacity): ο όγκος του πνεύμονα έπειτα από μια μέγιστη εισπνοή (when the lung is maximally inflated) (συνήθως γύρω στα 6 λίτρα για ενήλικες).
- RV : Υπολειπόμενος όγκος (Residual Volume): ο όγκος του αέρα που παραμένει στους πνεύμονες μετά από μια μέγιστη εκπνοή (when the lung is minimally inflated).
- VC : Ζωτική χωρητικότητα (Vital Capacity): ο μεγαλύτερος δυνατός όγκος που κάποιος μπορεί να εισπνεύσει, δηλαδή καθώς πηγαίνουμε από το RV στο TLC (συνήθως λίγο παραπάνω από 4 λίτρα για ενήλικες)



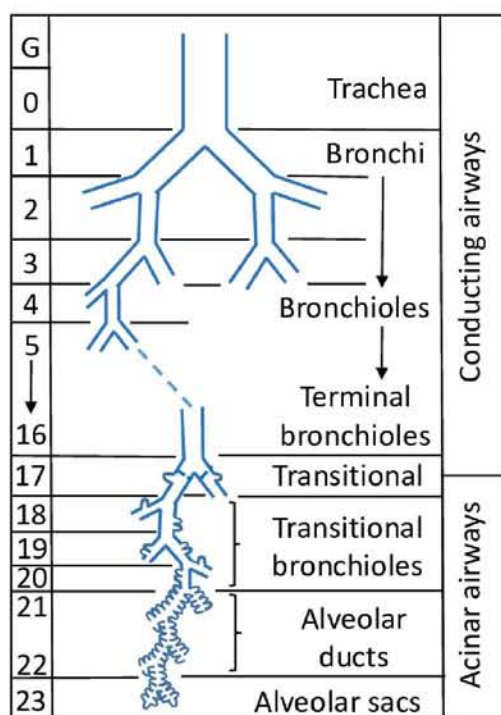
Εικόνα 2 : Όγκοι και χωρητικότητες του πνεύμονα κατά την αναπνοή (Wikipedia)

Παρότι παραθέτονται τυπικές τιμές των παραπάνω όγκων, πρέπει να σημειωθεί ότι οι όγκοι αυτοί διαφέρουν από άνθρωπο σε άνθρωπο. Υπάρχουν πίνακες (Quanjer, et al., 1993) που δίνουν αυτούς τους όγκους συναρτήσει της ηλικίας, του βάρους, του ύψους, του φύλου και της φυλής. Επίσης οι όγκοι επηρεάζονται και από την σωματική κατάσταση του ατόμου (για παράδειγμα άτομα τα οποία είναι παχύσαρκα ή καπνιστές παρατηρούνται να έχουν μικρότερους όγκους πνευμόνων). Γενικά άνθρωποι ψηλοί, με τόπο διαμονής σε υψηλότερο γεωγραφικό υψόμετρο και όχι παχύσαρκοι έχουν μεγαλύτερους όγκους πνευμόνων.

## 1.4 Το μοντέλο A του Weibel

Υπάρχουν πολλές μελέτες που έχουν υπολογίσει διάφορες διαστάσεις από τα μέρη του αναπνευστικού συστήματος που αναφέρθηκαν παραπάνω. Τα μοντέλα αυτά όμως είναι αρκετά πιο απλοποιημένα από την πραγματική γεωμετρία του πνεύμονα, γι' αυτό και η ακρίβειά τους είναι μικρή. Ωστόσο μπορούν να παρέχουν κάποιες χρήσιμες πληροφορίες για μελέτη.

Ένα από τα πιο διαδεδομένα μοντέλα για το αναπνευστικό σύστημα είναι το συμμετρικό μοντέλο του Weibel (Weibel E. , 1963), το οποίο συχνά αναφέρεται και ως μοντέλο A του Weibel. Σύμφωνα με αυτό, το αναπνευστικό σύστημα αποτελείται από ένα δίκτυο κυλινδρικών αεραγωγών όπου κάθε αεραγωγός διχοτομείται σε δύο θυγατρικούς αεραγωγούς πανομοιότυπους μεταξύ τους. Κάθε διαδρομή αρχίζει από την τραχεία (γενιά 0) και καταλήγει στους κυψελιδικούς σάκους-alveolar sacs (γενιά 23).



Εικόνα 3 : Μοντέλο του αναπνευστικού συστήματος, G = ο αριθμός της γενιάς (researchgate.net)

Ο Weibel (Weibel E. , 1963) παρουσίασε τις διαμέτρους και τα μήκη για κάθε γενιά για ένα μέσο πνεύμονα ενός ενήλικα στον οποίο οι τελευταίες 7 γενιές που περιέχουν κυψελίδες (γενιές 17-23), καθώς και προβλέψεις για τον αριθμό των κυψελίδων σε

κάθε γενιά. Αργότερα ο Weibel (Weibel, Sapoval, & Filoche, 2005), τροποποιώντας δεδομένα από Haefeli-Bleuer & Weibel (Haefeli-Bleuer & Weibel, 1988), επανασχεδίασε το μοντέλο. Το νέο αυτό μοντέλο κράτησε τη δομή των 23 γενεών του προηγούμενου, αλλά πλέον οι τελευταίες 9 γενιές έχουν κυψελίδες (γενιές 15-23).

Οι γενιές 0 έως 14, οι οποίες δεν έχουν καθόλου κυψελίδες στα τοιχώματα, αποτελούν την τραχειοβρογχική περιοχή (tracheobronchial region) και οι αεραγωγοί των γενεών αυτών λέγονται “conducting airways”, ενώ οι γενιές 15 έως 23, που έχουν κυψελίδες, αποτελούν την κυψελιδική περιοχή (pulmonary region και οι αντίστοιχοι αεραγωγοί αυτών των γενεών είναι γνωστοί ως “acinar airways”).

Generation	Finlay <i>et al.</i> model length (cm)	Scaled Weibel A length (cm)	Finlay <i>et al.</i> model diameter (cm)	Scaled Weibel A diameter (cm)	Finlay <i>et al.</i> model cumulative volume (cc)	Scaled Weibel A cumulative volume (cc)
0 (trachea)	12.456	10.26	1.81	1.539	32.05	19.07
1	3.614	4.07	1.414	1.043	43.401	25.64
2	2.862	1.624	1.115	0.71	54.572	28.64
3	2.281	0.65	0.885	0.479	65.786	29.5
4	1.78	1.086	0.706	0.385	76.918	31.7
5	1.126	0.915	0.565	0.299	85.948	33.76
6	0.897	0.769	0.454	0.239	95.237	35.95
7	0.828	0.65	0.364	0.197	106.236	38.39
8	0.745	0.547	0.286	0.159	118.458	41.14
9	0.653	0.462	0.218	0.132	130.922	44.39
10	0.555	0.393	0.162	0.111	142.711	48.26
11	0.454	0.333	0.121	0.093	153.381	53.01
12	0.357	0.282	0.092	0.081	163.119	59.14
13	0.277	0.231	0.073	0.07	172.644	66.26
14	0.219	0.197	0.061	0.063	183.13	77.14
15	0.134	0.171	0.049	0.056	204.967	90.7
16	0.109	0.141	0.048	0.051	239.898	190.26
17	0.091	0.121	0.039	0.046	284.101	139.32
18	0.081	0.1	0.037	0.043	357.893	190.61
19	0.068	0.085	0.035	0.04	474.046	288.17
20	0.068	0.071	0.033	0.038	689.872	512.95
21	0.068	0.06	0.03	0.037	1067.707	925.25
22	0.065	0.05	0.028	0.035	1742.742	1694.17
23	0.073	0.043	0.024	0.035	3000	3000

**Πίνακας 1 :** Οι διαστάσεις της γεωμετρίας πνεύμονα κατά Weibel A μοντέλου, προσαρμοσμένες για όγκο πνεύμονα 3 l, συγκρινόμενες με τη συμμετρική γεωμετρία πνεύμονα που χρησιμοποιείται από τον Finlay (Finlay, 2001)

Μπορούμε να καταλάβουμε πολλά για την μηχανική των αερολυμάτων μελετώντας την κίνηση ενός μόνο σωματιδίου σε ένα ρευστό. Για τη μελέτη αυτή, είναι πολύ χρήσιμες οι δύο ακόλουθες υποθέσεις: 1) το σωματίδιο θεωρείται σφαιρικό, 2) η πυκνότητα του σωματιδίου θεωρούμε ότι είναι πολύ μεγαλύτερη από αυτή του ρευστού που το περιβάλλει. Οι δύο αυτές υποθέσεις απλοποιούν σε μεγάλο βαθμό την ανάλυση, ωστόσο δεν καθιστούν απαραίτητα εύκολη τη λύση του προβλήματος.

## 2.1 Οπισθέλκουσα Δύναμη

Σύμφωνα με τον δεύτερο νόμο του Νεύτωνα, η εξίσωση κίνησης για την τροχιά ενός σωματιδίου είναι:

$$m \frac{dv}{dt} = F$$

όπου

$F(t)$  είναι η συνολική εξωτερική δύναμη που ασκείται στο σωματίδιο, και

$v$  είναι η ταχύτητά του

Υποθέτοντας ότι η οπισθέλκουσα δύναμη είναι η μόνη μη αμελητέα δύναμη από το υγρό στο σωματίδιο, και ότι η βαρύτητα είναι η μόνη δύναμη στο σώμα, η παραπάνω γράφεται:

$$m \frac{dv}{dt} = mg + F_{drag}$$

Για να λύσουμε αυτή την εξίσωση ως προς  $v(t)$ , πρέπει πρώτα να βρούμε την οπισθέλκουσα δύναμη.



Γνωρίζουμε ότι για τον συντελεστή οπισθέλκουσας ισχύει:

$$C_d = \frac{|F_{drag}|}{\frac{1}{2} \rho_{fluid} v_{rel}^2 A}$$

όπου

$A$  είναι το εμβαδόν της σφαίρας, δηλαδή  $A = \pi d^2/4$  όπου  $d$  είναι η διάμετρος του σωματιδίου

$v_{rel}$  είναι το μέγεθος της ταχύτητας του σωματιδίου σε σχέση με το υγρό, δηλαδή:

$$v_{rel} = v - v_{fluid}$$

όπου  $v_{fluid}$  είναι η ταχύτητα του υγρού

Η οπισθέλκουσα δύναμη  $F_{drag}$  δρα στην κατεύθυνση της ταχύτητας του σωματιδίου σε σχέση με το υγρό, είναι δηλαδή παράλληλη στην  $v - v_{fluid}$ . Έτσι έχουμε:

$$F_{drag} = -\frac{1}{2} \rho_{fluid} v_{rel}^2 \frac{\pi d^2}{4} C_d \hat{v}_{rel}$$

όπου

$$\hat{v}_{rel} = \frac{v - v_{fluid}}{v_{rel}}$$

είναι το μοναδιαίο διάνυσμα που δίνει στην οπισθέλκουσα δύναμη την παράλληλη διεύθυνση στην σχετική ταχύτητα του σωματιδίου.

Ο συντελεστής οπισθέλκουσας  $C_d$  εξαρτάται από τον αριθμό Reynolds  $Re$  του σωματιδίου :

$$Re = v_{rel} d \nu$$

Εδώ  $\nu$  είναι το κινηματικό ιξώδες του υγρού που περιβάλλει το σωματίδιο και δίνεται από τη σχέση:

$$\nu = \mu / \rho_{fluid}$$

όπου  $\mu$  και  $\rho_{fluid}$  είναι αντίστοιχα το δυναμικό ιξώδες και η πυκνότητα του υγρού που περιβάλλει το σωματίδιο. Για το  $C_d(Re)$  χρησιμοποιούνται διάφορες εμπειρικές εξισώσεις που βασίζονται σε πειραματικά δεδομένα (Crowe et al. 1998), μία από αυτές είναι:



$$C_d = 24(1 + 0.15 Re^{0.687}) / Re$$

Ωστόσο τα περισσότερα φαρμακευτικά σωματίδια έχουν πολύ μικρές διαμέτρους  $d$  και χαμηλές ταχύτητες  $v_{rel}$ , έτσι το  $Re$  είναι μικρό. Για  $Re \ll 1$ , ο συντελεστής οπισθέλκουσας για μια σφαίρα δίνεται από:

$$C_d = 24 / Re$$

Συνδυάζοντας τις παραπάνω σχέσεις για  $Re \ll 1$  :

$$F_{drag} = -3\pi d \mu (v - v_{fluid})$$

Η παραπάνω σχέση είναι γνωστή και σαν νόμος του Stokes.

## 2.2 Ταχύτητα Καθίζησης

Θεωρώντας ότι οι μόνες δυνάμεις που δρουν στο σωματίδιο είναι η αεροδυναμική οπισθέλκουσα και η βαρύτητα, τότε για ένα μη περιστρεφόμενο, σφαιρικό σωματίδιο μόνο η κάθετη οπισθέλκουσα δύναμη θα είναι παρούσα, η οποία θα πρέπει να ισορροπεί με την βαρυτική δύναμη, άρα:

$$mg = F_{drag}$$

Θεωρώντας ότι  $Re \ll 1$ , χρησιμοποιούμε την εξίσωση για την  $F_{drag}$  που αναφέρθηκε παραπάνω, και παίρνουμε:

$$F_{drag} = 3\pi d \mu v_{settling}$$

Η βαρυτική δύναμη είναι:

$$mg = \rho_{particle} V g$$

όπου

$V = \pi d^3 / 6$  είναι ο όγκος ενός σφαιρικού σωματιδίου, και

$g$  είναι η επιτάχυνση της βαρύτητας

Από τις παραπάνω σχέσεις καταλήγουμε στην παρακάτω ταχύτητα καθίζησης:

$$v_{settling} = \rho_{particle} g d^2 / 18\mu$$

η οποία ισχύει για σφαιρικά σωματίδια που καθιζάνουν κάτω από την επίδραση της βαρύτητας και για τα οποία ισχύει,  $Re \ll 1$  και διάμετρος  $\gg$  μέση ελεύθερη διαδρομή.

### 2.3 Οπισθέλκουσα Δύναμη σε πολύ μικρά σωματίδια

Ο νόμος Stokes που αναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο προκύπτει από τις εξισώσεις Navier-Stokes, οι οποίες υποθέτουν ότι το υγρό που περιβάλλει το σωματίδιο είναι συνεχές. Αυτό ισχύει μόνο όταν η διάμετρος του σωματιδίου είναι πολύ μεγαλύτερη από την μέση ελεύθερη διαδρομή των μορίων του υγρού που περιβάλλουν το σωματίδιο.

Στην περίπτωση των φαρμακευτικών αερολυμάτων, τα σωματίδια έχουν πολλές φορές ακτίνες της τάξης των  $0.25\mu\text{m}$ , οι οποίες δεν είναι πολύ μεγαλύτερες της μέσης ελεύθερης διαδρομής. Για τον λόγο αυτό προτάθηκε μία διόρθωση (Cunningham, 1910), η οποία είναι γνωστή σαν συντελεστής διόρθωσης λόγω ολίσθησης ή συντελεστής διόρθωσης Cunningham, και είναι:

$$C_d = \frac{1}{C_c} \times \frac{24}{\text{Re}}$$

όπου  $C_c$  είναι ο συντελεστής διόρθωσης Cunningham.

Η οπισθέλκουσα δύναμη γίνεται:

$$F_{\text{drag}} = - \frac{3\pi d \mu (v - v_{\text{fluid}})}{C_c} \quad (Re \ll 1)$$

Λύνοντας όπως προηγουμένως για την ταχύτητα καθίζησης ενός σφαιρικού σωματιδίου παίρνουμε:

$$v_{\text{settling}} = C_c \rho_{\text{particle}} g d^2 / 18\mu$$

Μια απλή σχέση για το  $C_c$  όταν  $d > 0.1 \mu\text{m}$  είναι:

$$C_c = 1 + 2.52\lambda / d \quad (d > 0.1 \mu\text{m})$$

όπου  $\lambda$  είναι η μέση ελεύθερη διαδρομή των μορίων του υγρού.

## 2.4 Αεροδυναμική Διάμετρος

Επειδή στην πράξη είναι πολύ δύσκολο να πραγματοποιηθούν μετρήσεις στο αναπνευστικό σύστημα, πολλές φορές χρησιμοποιούμε πειράματα ή αριθμητικές προσομοιώσεις σε αντίγραφα του πνεύμονα. Για να γίνουν πιο εύκολα αυτά τα πειράματα, μπορεί να γίνει αλλαγή της κλίμακας της γεωμετρίας σε διαφορετικό μέγεθος ή να γίνει χρήση μεγαλύτερων σωματιδίων ώστε να είναι πιο εύκολη η μέτρησή τους. Για να δίνουν όμως τα πειράματά μας έγκυρα αποτελέσματα, τα οποία να μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόβλεψη του τι συμβαίνει στην κανονική γεωμετρία, πρέπει να λάβουμε υπόψη τα παρακάτω:

1. Η γεωμετρία πρέπει να είναι ακριβές αντίγραφο, κάτι που μερικές φορές αμελείται.
2. Ό,τι έχει να κάνει με τις εξισώσεις ροής (εξισώσεις Navier – Stokes) πρέπει να παραμένει ίδιο.
3. Τέλος, για σωματίδια με αριθμό Reynolds  $\ll 1$ , και με την βαρυτική σαν την μόνη εξωτερική δύναμη, η αδιάστατη εξίσωση κίνησης για ένα σωματίδιο εξαρτάται μόνο από δύο παραμέτρους:  $Stk$  και  $v_{settling}/U_0$ . Γι' αυτό τον λόγο, οι δύο αυτές παράμετροι πρέπει να είναι ίδιες στο μοντέλο προσομοίωσης και στην πραγματική γεωμετρία.

Από τις εξισώσεις που έχουν αναφερθεί παραπάνω:

$$Stk = U_0 \rho_{particle} d^2 C_c / (18 \mu D)$$

$$\frac{v_{settling}}{U_0} = g \rho_{particle} \frac{d^2 C_c}{18 \mu U_0}$$

Επειδή πολλά σωματίδια αερολυμάτων έχουν πυκνότητα κοντά σε αυτή του νερού, συχνά γράφουμε:

$$\rho_{particle} d^2 = \rho_w (sg) d^2$$

$$\text{όπου} \quad sg = \rho_{particle} / \rho_w$$

είναι η ειδική βαρύτητα του σωματιδίου και  $\rho_w = 998 \text{ kg m}^{-3}$  είναι μια σταθερά ίση με την πυκνότητα του νερού.

Με αντικατάσταση έχουμε:

$$Stk = U_0 \rho_w (sgd^2) C_c / 18\mu D$$

$$\text{ή} \quad \frac{v_{\text{settling}}}{U_0} = \frac{g \rho_w (sgd^2)}{18\mu}$$

Υποθέτοντας ότι οι διάμετροι των σωματιδίων είναι πολύ μεγαλύτερες από τη μέση ελεύθερη διαδρομή (έτσι ώστε  $C_c \approx 1$ ), οι μόνες παράμετροι που εμφανίζονται στις παραπάνω εξισώσεις είναι οι  $\rho_{\text{particle}}$  και  $d^2$ . Καταλήγουμε έτσι στο συμπέρασμα ότι το μόνο χαρακτηριστικό ενός σωματιδίου που επηρεάζει την τροχιά ενός σφαιρικού σωματιδίου είναι η αεροδυναμική διάμετρος  $d_{ae}$ , που ορίζεται ως :

$$d_{ae} = (sg)^{1/2} d$$

Αυτό το συμπέρασμα ισχύει μόνο στην περίπτωση που ο αριθμός Reynolds είναι  $Re \ll 1$ , η διάμετρος του σωματιδίου  $\gg$  μέση ελεύθερη διαδρομή και η βαρύτητα και η οπισθέλκουσα είναι οι μόνες εξωτερικές δυνάμεις στο σωματίδιο

Για τους υπολογισμούς των μηχανισμών εναπόθεσης χρησιμοποιούνται τα χαρακτηριστικά κάθε αεραγωγού. Δηλαδή, για παράδειγμα, η διάμετρος που χρησιμοποιούμε είναι για τους αεραγωγούς του μοντέλου του Weibel και όχι για τους φανταστικούς αεραγωγούς του μοντέλου τρομπέτας.

Για την εναπόθεση σωματιδίων στα τοιχώματα των αεραγωγών του πνεύμονα έχει βρεθεί πώς κυρίως επιδρούν τρεις μηχανισμοί (Finlay, 2001): Αδρανειακή πρόσκρουση (Inertial Impaction), Βαρυτική καθίζηση (Gravitational Settling) και Κίνηση-Διάχυση Brown (Brownian Motion-Diffusion).

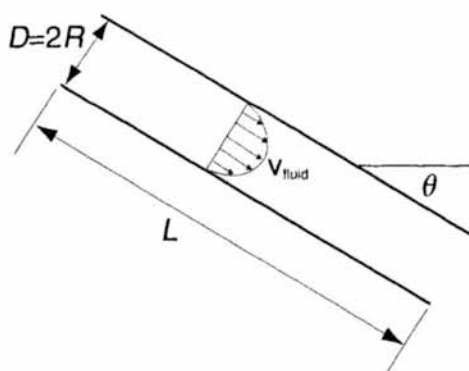
Σημειώνουμε πως αν ένα σωματίδιο έρθει σε επαφή με το τοίχωμα θεωρούμε ότι εναποτίθεται σίγουρα, δηλαδή πως δεν μπορεί να αποκολληθεί και να εισέλθει πάλι στην ροή.

Σε γενικές γραμμές, σωματίδια με διαμέτρους μικρότερες του 0.1  $\mu\text{m}$  εναποτίθενται κυρίως με διάχυση Brown, σωματίδια με διαμέτρους από 0.1 έως 1  $\mu\text{m}$  εναποτίθενται με διάχυση Brown και βαρυτική καθίζηση και σωματίδια με διαμέτρους μεγαλύτερες από 1  $\mu\text{m}$  εναποτίθενται με βαρυτική καθίζηση και αδρανειακή πρόσκρουση (Heyder J., 2004).

### 3.1 Βαρυτική καθίζηση (Gravitational Settling)

Καθώς ένα σωματίδιο κινείται μέσα στο ρευστό, η κίνησή του επηρεάζεται από την δύναμη της βαρύτητας. Θεωρώντας την βαρύτητα ως την μοναδική δύναμη που ασκείται στο σωματίδιο, αυτό θα “καθιζάνει” στο τοίχωμα του αεραγωγού αν ο χρόνος που χρειάζεται για να φύγει (δραπετεύσει) από τον αεραγωγό (traveling time) είναι μεγαλύτερος από τον χρόνο (χρόνος καθίζησης – sedimentation time) που χρειάζεται για να χτυπήσει το τοίχωμα. Αυτού του είδους τις εναποθέσεις τις ονομάζουμε εναποθέσεις λόγω βαρυτικής καθίζησης (gravitational settling).

Αν και τα παραπάνω είναι σίγουρα μια αρκετά απλοποιημένη εκδοχή του τι συμβαίνει στην πραγματικότητα στο αναπνευστικό σύστημα, αποτελούν ωστόσο μια αρχή για την κατανόηση της καθίζησης σωματιδίων στον πνεύμονα. Η βασική γεωμετρία φαίνεται στο σχήμα:



Εικόνα 4 : Αεραγωγός διαμέτρου  $D$ , μήκους  $L$  με κλίση γωνίας  $\theta$  από την οριζόντιο (Finlay, 2001)

Πρέπει να υπολογίσουμε το ποσοστό σωματιδίων δεδομένου μεγέθους που θα εισέλθουν σε ένα μήκος  $L$  ενός κυκλικού αγωγού, αν αυτά εισέλθουν ομοιόμορφα κατανεμημένα από την είσοδο στον αγωγό. Για να βρεθεί αυτό, χρειαζόμαστε αρχικά το πεδίο ταχυτήτων μέσα στον αγωγό.

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί η ροή Poiseuille, η οποία προκύπτει από την επίλυση των εξισώσεων Navier-Stokes, και δίνει μια μορφή λύσης για το πεδίο ταχυτήτων σε κυκλικό αγωγό:

$$v_{fluid} = 2\bar{U} \left( \frac{1-r^2}{R^2} \right)$$

όπου

$\bar{U}$  : η μέση ταχύτητα στον αγωγό

$r$  : η ακτινική απόσταση από το κέντρο του αγωγού

$R = D/2$  : η ακτίνα του αγωγού

Ωστόσο η ροή Poiseuille ισχύει μόνο στην περίπτωση που η ταχύτητα του υγρού στον αγωγό είναι σταθερή, έχει μόνο μία συνιστώσα, και είναι ανεξάρτητη της απόστασης κατά μήκος του αγωγού. Γι' αυτό μόνο σε πολύ μικρούς αεραγωγούς και σε πολύ μακρινές αποστάσεις, μπορεί η θεωρηθεί ότι ισχύει η ροή Poiseuille.

Μια καλύτερη ίσως προσέγγιση από τη ροή Poiseuille όταν θέλουμε να υπολογίσουμε την καθίζηση, είναι να θεωρήσουμε ότι ισχύει ομοιόμορφο πεδίο ταχύτητας  $v_{fluid} = \bar{U}$  κατά μήκος του αγωγού. Στη συνέχεια θα πρέπει να βρούμε τις τροχιές των σωματιδίων που θα εισέλθουν στον αγωγό και να δούμε πόσα παραμένουν στα τοιχώματα του αγωγού πριν εξέλθουν από τον αγωγό με το υγρό.

Θα χρησιμοποιηθεί η εξίσωση κίνησης για κάθε σωματίδιο :

$$Stk \frac{d}{dt} \left( \frac{v}{\bar{U}} \right) = \frac{v_{settling}}{\bar{U}} \hat{g} - \frac{(v - v_{fluid})}{\bar{U}}$$

Όπου  $Stk$  είναι ο αριθμός Stokes :

$$Stk = \bar{U} \rho_{particle} d^2 C_c / 18 \mu D$$

$$v_{settling} = C_c \rho_{particle} g d^2 / 18 \mu \quad \text{είναι η ταχύτητα καθίζησης}$$

Και



$t^* = t / (D / \overline{U})$  είναι ο αδιάστατος χρόνος

$v$  είναι η ταχύτητα του σωματιδίου

$g = g / g$  είναι μοναδιαίο διάνυσμα την κατεύθυνση της βαρύτητας

Γνωρίζουμε ωστόσο ότι η καθίζηση έχει σημαντικό ρόλο σαν μηχανισμός εναπόθεσης μόνο σε μακρινές περιοχές του πνεύμονα, όπου η εναπόθεση λόγω αδράνειας είναι μικρή. Σ' αυτή την περίπτωση ισχύει:

$$\mathbf{v} = \mathbf{v}_{fluid} + v_{settling} \hat{\mathbf{g}}$$

### 3.1.1 Ροή Poiseuille

Χρησιμοποιώντας την εξίσωση της ταχύτητας για ροή Poiseuille, μπορεί να προσδιοριστεί το κλάσμα  $P_S$  των σωματιδίων που εναποτίθενται (Wang, 1975):

$$P_S = 1 - E - \Omega$$

όπου  $E$  είναι το ποσοστό των σωματιδίων που διαφεύγουν χωρίς να εναποτεθούν, και είναι:

$$E = \begin{cases} \frac{2}{\pi} \left[ \sqrt{\gamma(1-\gamma)}(1-2\gamma) + \arcsin(\sqrt{1-\gamma}) \right], \text{ for } -90^\circ \leq \theta \leq 0 \\ \frac{2}{\pi} \arcsin(\sqrt{1-\eta^2}) - \frac{\sqrt{1-\eta^2}}{\pi \left( 1 + \frac{v_{\text{settling}}}{\bar{U}} \sin \theta \right)} \left[ \frac{3v_{\text{settling}}L}{\bar{U}D} \cos \theta - \left( 2 + \frac{v_{\text{settling}}}{\bar{U}} \sin \theta \right) \eta \right], \text{ for } 0 < \theta \leq 90^\circ \end{cases}$$

και  $\Omega$  είναι το ποσοστό των σωματιδίων που διαφεύγουν λόγω βαρυτικής καθίζησης, και είναι:

$$\Omega = \begin{cases} 1 - \frac{1}{\pi} \left[ 3\sqrt{s(1-s)} + \arcsin \sqrt{1-s} + (1-9s^2) \arcsin \sqrt{\frac{1-s}{1+3s}} \right], \text{ for } -90^\circ \leq \theta \leq 0 \\ 0, \text{ for } 0 < \theta \leq 90^\circ \end{cases}$$

Για τις παραμέτρους που εμφανίζονται στις παραπάνω εξισώσεις ισχύει:

$$\gamma = \frac{\left( \frac{3v_{\text{settling}}L}{4\bar{U}D} \cos \theta \right)^{2/3}}{1 - \frac{v_{\text{settling}}}{2\bar{U}} \sin \theta}$$

$$\eta = \left[ \frac{\frac{v_{settling}}{\bar{U}} \left( 6 \frac{L}{D} \cos \theta + \sqrt{4 \left( \frac{v_{settling}}{\bar{U}} \right) \sin^3 \theta + 36 \left( \frac{L}{D} \right)^2 \cos^2 \theta} \right)}{16} \right]^{1/3}$$

$$s = \frac{\frac{v_{settling}}{6\bar{U}} \sin \theta}{1 - \frac{v_{settling}}{2\bar{U}} \sin \theta}$$

Οι παραπάνω εξισώσεις βέβαια είναι αρκετά μακροσκελείς, γι'αυτό έχουν προταθεί κάποιες απλοποιήσεις που διευκολύνουν σε μεγάλο βαθμό την επίλυσή τους. Με τη συνθήκη ότι  $v_{settling} \sin \theta \ll \bar{U}$  (Heyder and Gebhart, 1977), καταλήγουμε στις ακόλουθες απλοποιήσεις:

$$P_s = \frac{2}{\pi} \left[ 2\kappa \sqrt{1 - \kappa^{2/3}} - \kappa^{1/3} \sqrt{1 - \kappa^{2/3}} + \arcsin(\kappa^{1/3}) \right]$$

$$\text{όπου } \kappa = \frac{3}{4} \frac{v_{settling}}{\bar{U}} \frac{L}{D} \cos \theta$$

Η παραπάνω εξίσωση για το  $P_s$  είναι συμμετρική για  $\theta = 0$ , έτσι η εναπόθεση που περιγράφει είναι ανεξάρτητη του αν η ροή είναι ανηφορική ή κατηφορική.

### 3.1.2 Στρωτή Εμβολική Ροή

Στην περίπτωση της εμβολικής ροής, το ποσοστό  $P_s$  των σωματιδίων που εναποτίθενται δίνεται από την (Heyder, 1975):

$$P_s = 1 - \frac{2}{\pi} \left[ \arccos\left(\frac{4}{3}\kappa\right) - \frac{4}{3}\kappa \sqrt{1 - \left(\frac{4}{3}\kappa\right)^2} \right]$$

όπου το  $\kappa$  δίνεται από την εξίσωση που αναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο.

### 3.1.3 Εμβολική Ροή Πλήρους Ανάμιξης

Η περιγραφή του πεδίου ταχυτήτων στους κεντρικούς αγωγούς μέσω απλών ροών, όπως η ροή Poiseuille ή η εμβολική ροή, πιθανόν να μην είναι πολύ ακριβής. Αυτό συμβαίνει γιατί υπάρχουν και δευτερεύουσες ροές σε καμπύλες περιοχές των μεγάλων αεραγωγών. Υποθέτοντας ότι οι δευτερεύουσες ροές προκαλούν ένα καλά αναμιγμένο αερόλυμα στη διατομή του αγωγού, προκύπτει μία χρήσιμη προσέγγιση για την καθίζηση σε αυτές τις περιοχές.

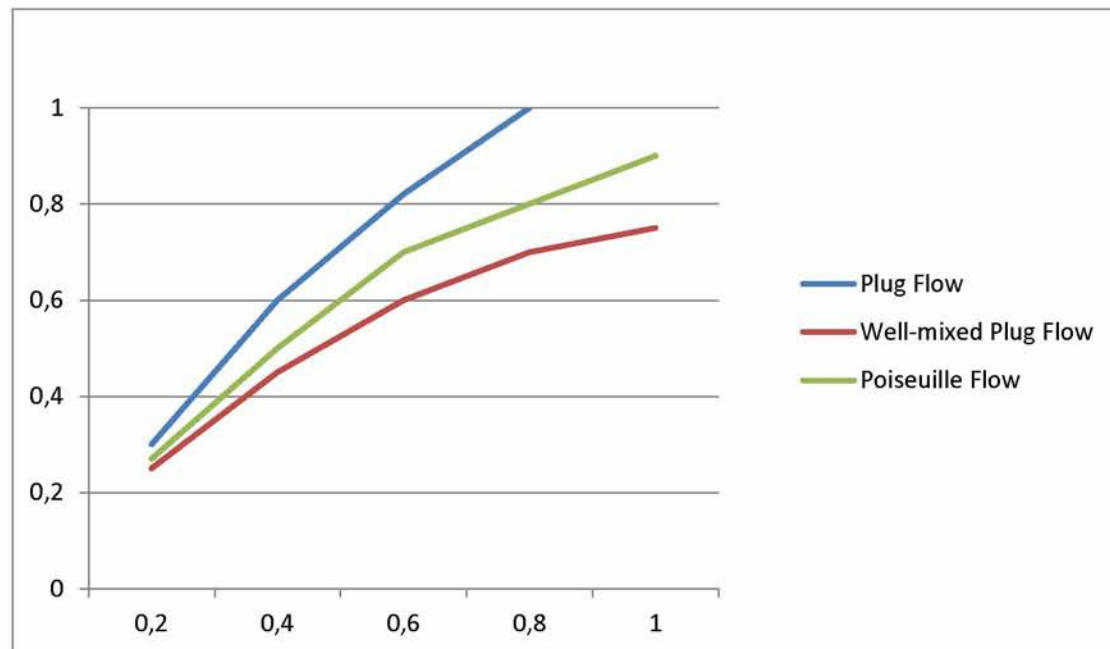
Σ' αυτή την περίπτωση, το ποσοστό του αερολύματος που εναποτίθεται σε κεκλιμένο αγωγό, υποθέτοντας ότι η συγκέντρωση παραμένει ίδια κατά μήκος του αγωγού είναι (Finlay, 2001):

$$P_s = 1 - \exp \left[ - \frac{4}{\pi} \frac{v_{\text{settling}} \cos \theta}{(\bar{U} + v_{\text{settling}} \sin \theta)} \frac{L}{D} \right]$$

Όπως είχαμε δει σε προηγούμενο κεφάλαιο, στους κεντρικούς και πάνω αεραγωγούς (όπου οι δευτερεύουσες ροές περιμένουμε να δώσουν καλά αναμιγμένα αερόλυματα) ισχύει  $v_{\text{settling}} \sin \theta \ll \bar{U}$ , οπότε η παραπάνω απλοποιείται στην (Morton 1935, Fuchs 1964):

$$P_s = 1 - \exp \left( - \frac{16}{3\pi} \kappa \right)$$

Στο παρακάτω διάγραμμα βλέπουμε το ποσοστό των σωματιδίων  $P_s$  που εναποτίθενται για καθεμία από τις ροές που είδαμε για διαφορετικά  $\kappa$ .



Εικόνα 5 : Το ποσοστό  $\bar{P}_s$  του αερολύματος που καθιζάνει σε σωλήνα σε τυχαία γωνία από την διαγώνιο ως συνάρτηση της παραμέτρου  $\kappa$  για τα τρία διαφορετικά είδη ροής (Finlay, 2001)

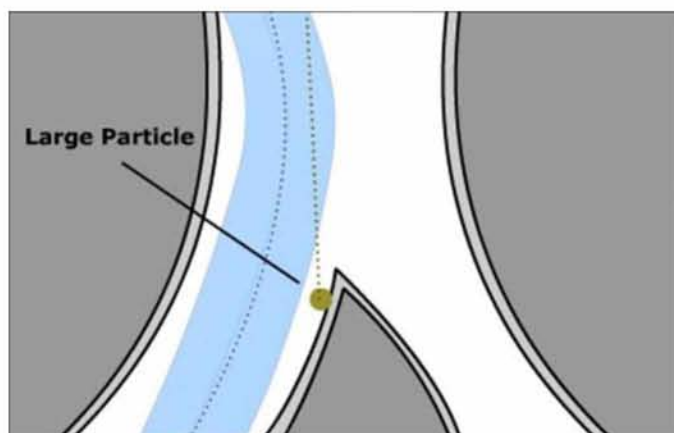
Όπως φαίνεται από το παραπάνω διάγραμμα, ανάλογα με το πεδίο ταχύτητας που έχουμε θεωρήσει ότι ισχύει στον αγωγό παίρνουμε διαφορετικό αποτέλεσμα για το ποσοστό εναπόθεσης. Καθεμία από τις ροές που παρουσιάζονται στο διάγραμμα μπορούμε να θεωρήσουμε ότι ισχύει, αλλά σε διαφορετικές περιοχές του αναπνευστικού συστήματος. Η εμβολική ροή πλήρους ανάμιξης περιγράφει καλύτερα την ροή στους κεντρικούς αεραγωγούς, η ροή Poiseuille στους μικρούς αεραγωγούς, ενώ η εμβολική ροή δίνει πιο ακριβή αποτελέσματα για τους κυψελοειδείς αεραγωγούς.

### 3.2 Αδρανειακή Πρόσκρουση

Εκτός από την βαρυτική καθίζηση, ένας άλλος μηχανισμός που προκαλεί την κίνηση των σωματιδίων σε σχέση με το περιβάλλον υγρό και την εναπόθεσή τους στα τοιχώματα του αναπνευστικού συστήματος είναι η αδράνεια.

Καθώς το σωματίδιο κινείται μέσα στο ρευστό και φτάνει σε μια διακλάδωση του συστήματος αεραγωγών είναι δυνατόν, λόγω της αδράνειάς του, να μην ακολουθήσει τις ροϊκές γραμμές του ρευστού, αλλά να προσκρούσει στο τοίχωμα και να εναποτεθεί. Αυτή την περίπτωση εναπόθεσης την ονομάζουμε εναπόθεση λόγω αδρανειακής πρόσκρουσης (inertial impaction).

Και εδώ μπορούμε να ορίσουμε έναν αδιάστατο αριθμό ως πηλίκο δύο χαρακτηριστικών χρόνων. Ο πρώτος θα είναι ο χρόνος που χρειάζεται το σωματίδιο για να συγκρουστεί με τον αεραγωγό (collision time), και ο δεύτερος θα είναι ο χρόνος που χρειάζεται το σωματίδιο για να προσαρμόσει την ταχύτητά του στην ταχύτητα του ρευστού – χρόνος χαλάρωσης (relaxation time).



Εικόνα 6 : Αδρανειακή πρόσκρουση (google)

Ο χρόνος χαλάρωσης (particle relaxation time) είναι ο χρόνος που χρειάζεται το σωματίδιο για να μειώσει τη διαφορά της ταχύτητάς του από την ταχύτητα του ρευστού κατά 37%, υπό την επίδραση μόνο της οπισθέλκουσας δύναμης (drag force) (Finlay, 2001). Για ένα σφαιρικό σωματίδιο ο χρόνος χαλάρωσης ισούται με:

$$\tau = \frac{\rho_p d_p^2 C_c}{18\mu_f} = \frac{v_{\text{settling}}}{g}$$

Επομένως το πηλίκο των δύο χαρακτηριστικών χρόνων θα ισούται με:

$$\frac{relaxation.time}{collision.time} = \frac{\frac{\rho_p d_p^2 C_c}{18\mu_f}}{\frac{d_k}{u}} = \frac{\rho_p d_p^2 C_c u}{18\mu_f d_k}$$

Το οποίο είναι γνωστό και σαν αριθμός Stokes (Stokes Number -  $Stk$ ).

$$Stk = \frac{\tau u}{d_k}$$

Η πιθανότητα εναπόθεσης με αδρανειακή πρόσκρουση δεν μπορεί να βρεθεί αναλυτικά όπως στην περίπτωση της βαρυτικής καθίζησης, αντιθέτως πρέπει να γίνεται χρήση εμπειρικών συναρτήσεων, υπολογισμένων πειραματικά. Επιπρόσθετα, έχουμε καταλήξει στο εμπειρικό συμπέρασμα πως η πιθανότητα εναπόθεσης με αδρανειακή πρόσκρουση μπορεί να γραφεί σαν συνάρτηση μόνο του αριθμού Stokes (Finlay, 2001).

Υπάρχουν διάφορες εμπειρικές σχέσεις για την πιθανότητα εναπόθεσης με αδρανειακή πρόσκρουση στο μοντέλο χρησιμοποιείται η σχέση των Cai & Yu, για τον λόγο ότι αυτή χρησιμοποιούταν και σε άλλα μοντέλα του εργαστηρίου μας. Αυτή είναι (Cai & Yu, 1988):

$$P_{i,k} = 1.53473 \cdot Stk$$

Άλλες τέτοιες σχέσεις που δοκιμάστηκαν είναι των Chan & Lippman (Chan & Lippmann, 1980):

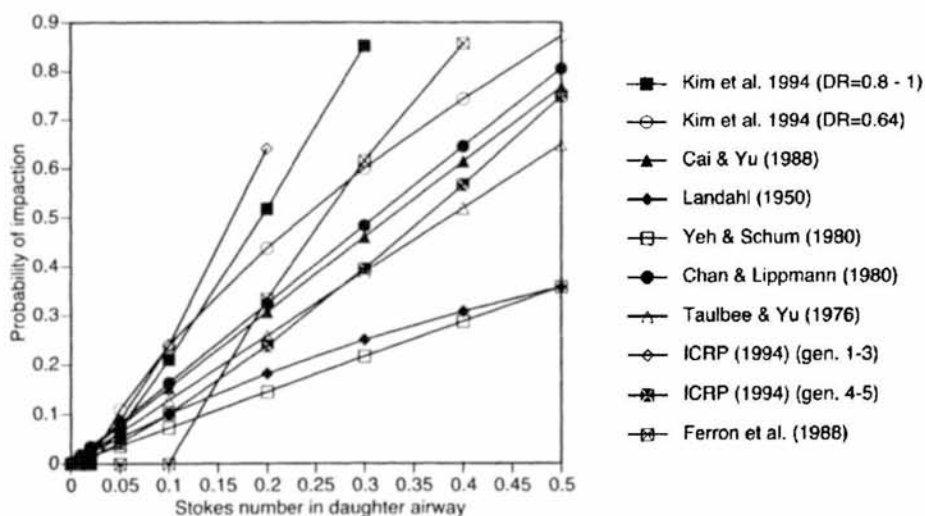
$$P_{i,k} = 1.606 \cdot Stk + 0.0023$$

και των Taulbee & Yu (Taulbee & Yu, 1975):

$$P_{i,k} = 1.3(Stk - 0.001)$$

Ο Finlay (Finlay, 2001) παρουσίασε πίνακα που περιλαμβάνει και άλλες σχέσεις που υπάρχουν στην βιβλιογραφία για τον υπολογισμό της πιθανότητας εναπόθεσης με αδρανειακή πρόσκρουση.

Formula		Source
$P_i = 0$ if $Stk < 0.02$ , otherwise $= -0.0394 + 3.7417(2 Stk DR^3)^{1.16}$ for $DR = 0.8-1.0$	(7.43)	Kim <i>et al.</i> (1994)
$P_i = -0.1299 + 1.5714(2 Stk DR^3)^{0.62}$ for $DR = 0.64$	(7.44)	Kim <i>et al.</i> (1994)
$P_i = a Stk$	(7.45)	Cai and Yu (1988)
where $a = f(\beta, DR)$ and $a = 1.53473$ for Poiseuille flow and branching angle of $\beta = 35^\circ$ , $DR = 0.7853$		
$P_i = b Stk / (1 + b Stk)$	(7.46)	Landahl (1950)
where $b = 4DR^3 \sin \beta$ and $b = 1.1111$ for $\beta = 35^\circ$ , $DR = 0.7853$		
$P_i = 1 - \frac{2}{\pi} \arccos(\beta Stk) + \frac{1}{\pi} \sin[2 \arccos(\beta Stk)]$	(7.47)	Yeh and Schum (1980)
Note: $\beta = 0.568977$ for $32.6^\circ$ average branching angle		
$P_i = 1.606 Stk + 0.0023$	(7.48)	Chan and Lippmann (1980)
$P_i = 1.3(Stk - 0.001)$	(7.49)	Taulbee and Yu (1975)
$P_i = 6.4 Stk^{1.43}$ generations 1-3	(7.50)	ICRP (1994)
$= 1.78 Stk^{1.25}$ generations 4-5	(7.51)	
$P_i = 0$ if $Stk < 0.1$ , otherwise		Ferron <i>et al.</i> (1988)
$= 4(Stk - 0.1)/(Stk + 1)$	(7.52)	



Πίνακας 2 : Διάφοροι τύποι για την αδρανειακή πρόσκρουση που υπάρχουν στην βιβλιογραφία. Να σημειωθεί ότι  $Stk$  είναι ο αριθμός Stokes στον αεραγωγό όπου προκύπτει η πρόσκρουση. (Finlay, 2001)



### 3.3 Διάχυση Brown (Brownian Diffusion)

Καθώς το σωματίδιο κινείται μέσα στο ρευστό συγκρούεται τυχαία με τα μόρια του ρευστού (ιδιαίτερα για  $dp \ll 1 \mu m$ ) αλλά και με τα υπόλοιπα αιωρούμενα σωματίδια. Ως αποτέλεσμα αυτών των τυχαίων συγκρούσεων, το σωματίδιο πραγματοποιεί μία ακανόνιστη κίνηση (nondeterministic random walk) που ονομάζεται κίνηση ή διάχυση Brown. Αν το σωματίδιο κατά τη διάρκεια της τυχαίας αυτής κίνησης έρθει σε επαφή με το τοίχωμα, εναποτίθεται. Η εναπόθεση με αυτό τον τρόπο ονομάζεται εναπόθεση λόγω κίνησης ή διάχυσης Brown (Brownian motion - diffusion).

Αν μελετήσουμε το σωματίδιο για χρόνο  $t$  πολύ μεγαλύτερο από το χρόνο ανάμεσα σε δύο συγκρούσεις του σωματιδίου, μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε τον τύπο που είχε παρουσιάσει ο Einstein (Einstein, 1905), σύμφωνα με τον οποίο η τετραγωνική ρίζα της μέσης τιμής των τετραγώνων των μετατοπίσεων (root mean square displacement), έπειτα από χρονικό διάστημα  $t$  ( $t \gg \text{time between molecular collisions}$ ), λόγω διάχυσης Brown ισούται με:

$$x_d = (2D_d t)^{1/2}$$

όπου  $D_d$  είναι ο συντελεστής διάχυσης Brown (Brownian diffusion coefficient) και ισούται με:

$$D_d = \frac{kTC_c}{3\pi\mu_f d_p}$$

όπου:

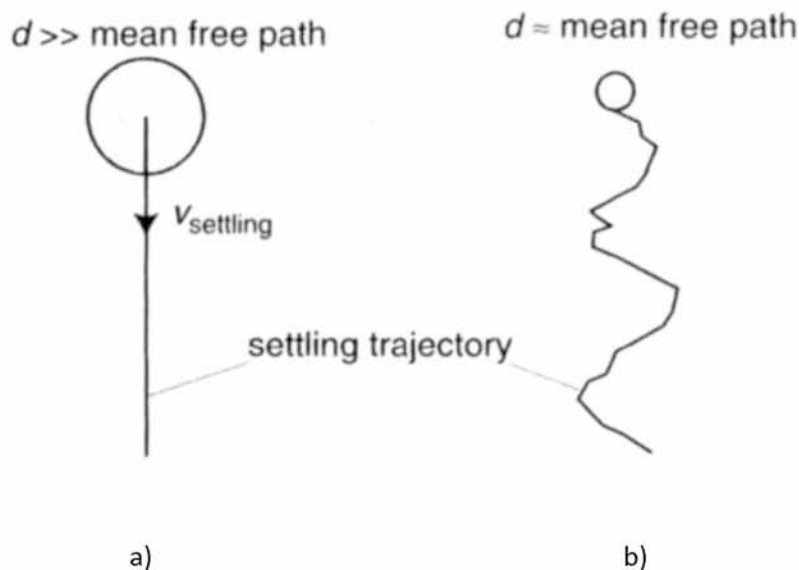
$k$  : Η σταθερά του Boltzmann (Boltzmann's constant),  $k = 1.38 \times 10^{-23} J / K$

$T$  : Η θερμοκρασία σε Kelvin

$\mu$  : το ιξώδες του αερίου

$C_c$  : ο συντελεστής διόρθωσης Cunningham

$d$  : η διάμετρος του σωματιδίου



**Εικόνα 7 :** Η τροχιά σφαιρικών σωματιδίων που εναποτίθενται στον αέρα για α) ένα σωματίδιο διαμέτρου  $d \gg$  μέση ελεύθερη διαδρομή των μορίων του αέρα, και β) ένα σωματίδιο με διάμετρο σχεδόν ίση με την μέση ελεύθερη διαδρομή. (Finlay, 2001)

Πάλι μπορούμε να ορίσουμε έναν αδιάστατο αριθμό που είναι πηλίκο δύο χαρακτηριστικών χρόνων. Ο πρώτος θα είναι ο χρόνος που χρειάζεται το σωματίδιο για να έρθει σε επαφή με τον αεραγωγό λόγω της τυχαίας κίνησης Brown (diffusion time), και ο δεύτερος θα είναι ο χρόνος που χρειάζεται για να δραπετεύσει το σωματίδιο από τον αεραγωγό λόγω της κίνησης του ρευστού (traveling time). Επομένως ο αδιάστατος αριθμός είναι:

$$\frac{\text{travelling time}}{\text{diffusion time}} = \frac{\frac{l_k}{u}}{\frac{d_k^2}{D_d}} = \frac{D_d l_k}{d_k^2 u}$$

Ο παραπάνω αδιάστατος αριθμός είναι γνωστός ως σταθερά διάχυσης  $\Delta$ , δηλαδή έχουμε:

$$\Delta = \frac{D_d l_k}{d_k^2 u} = \frac{kTC_c}{3\pi\mu_f d_p} \frac{l_k}{d_k^2 u}$$

Για τον υπολογισμό των πιθανοτήτων εναπόθεσης με διάχυση Brown μπορεί να χρησιμοποιηθεί η σχέση του Ingham (Ingham, 1975):

$$P_{d,k} = 1 - 0.819e^{-14.63K} - 0.0976e^{-89.22K} - 0.0325e^{-228K} - 0.0509e^{-125.9K^{2/3}}$$

ή αυτή των Gormley και Kennedy (Gormley and Kennedy, 1949) για  $\Delta < 0.1$  :

$$P_d = 6.41\Delta^{2/3} - 4.8\Delta - 1.123\Delta^{4/3}$$

Αν θεωρήσουμε ότι για το πεδίο ταχύτητας ισχύει εμβολική ροή έχουμε την ακόλουθη σχέση (Buchwald 1921, Fuchs 1964) :

$$P_d = 1 - 4 \sum_{m=1}^{\infty} \frac{1}{\lambda_m^2} e^{-4\lambda_m^2 \Delta}$$

Για την εξέταση της παραπάνω είναι χρήσιμη η αλγεβρική προσέγγιση για το  $\lambda_m$  (Abramowitz και Stegun, 1981), για  $m \geq 100$  :

$$\lambda_m = \beta + \frac{1}{8\beta} - \frac{124}{(8\beta)^3} + \frac{120928}{15(8\beta)^5} - \frac{401743168}{105(8\beta)^7} + O\left(\frac{1}{\beta^9}\right)$$

όπου

$$\beta = \left(m - \frac{1}{4}\right)\pi$$

Επειδή όμως οι παραπάνω σχέσεις δίνουν μεγάλα αθροίσματα για τις μικρές τιμές του  $\Delta$  που έχουν τα φαρμακευτικά αερολύματα, στην πράξη είναι πιο χρήσιμη μια εμπειρική σχέση :

$$P_d = \begin{cases} 0.164385\Delta^{1.15217} \exp \left[ \begin{aligned} &3.94325e^{-\Delta} + 0.219155(\ln \Delta)^2 + 0.0346876(\ln \Delta)^3 + 0.00282789(\ln \Delta)^4 \\ &+ 0.000114505(\ln \Delta)^5 + 1.81798 \times 10^{-6}(\ln \Delta)^6 \end{aligned} \right] \\ \\ \end{cases}$$

για  $\Delta \leq 0.16853$

ενώ για  $\Delta > 0.16853$ ,  $P_d = 1$

# 4

## Μοντελοποίηση της εναπόθεσης σωματιδίων στον πνεύμονα

---

### 4.1 Πιθανότητες Εναπόθεσης

Για να βρούμε την συνολική πιθανότητα εναπόθεσης βάσει των μηχανισμών εναπόθεσης που αναφέρθηκαν ορίζουμε :

$P_{t,k}$  είναι η συνολική πιθανότητα εναπόθεσης, δηλαδή η πιθανότητα να γίνει εναπόθεση με έναν από τους τρεις μηχανισμούς,

$P_{i,k}$  είναι η πιθανότητα εναπόθεσης με αδρανειακή πρόσκρουση (Inertial Impaction),

$P_{g,k}$  είναι η πιθανότητα εναπόθεσης με βαρυτική καθίζηση (Gravitational Settling),

$P_{d,k}$  είναι η πιθανότητα εναπόθεσης με διάχυση Brown (Brownian Diffusion).

Probability of no deposition =  $1 - P_{t,k} = P$  ((no impaction) $\cap$ (no settling) $\cap$ (no diffusion))

Τα ενδεχόμενα να μην έχουμε εναπόθεση με τους διάφορους μηχανισμούς τα θεωρούμε ανεξάρτητα, οπότε έχουμε:

$$1 - P_{t,k} = (1 - P_{i,k})(1 - P_{g,k})(1 - P_{d,k})$$

και άρα:

$$P_{t,k} = P_{i,k} + P_{g,k} + P_{d,k} - P_{i,k}P_{g,k} - P_{i,k}P_{d,k} - P_{g,k}P_{d,k} + P_{i,k}P_{g,k}P_{d,k}$$

Χρησιμοποιείται η υπόθεση ότι οι μηχανισμοί είναι ανεξάρτητοι και καταλήγουμε στην ακόλουθη εμπειρική σχέση :

$$P_{t,k} = (P_{i,k}^n + P_{g,k}^n + P_{d,k}^n)^{1/n}$$

## 4.2 Μοντέλα Εναπόθεσης

Από την πληθώρα μοντέλων που έχουν παρουσιαστεί για την πρόβλεψη της ποσότητας ενός εισπνεόμενου αερολύματος που θα εναποτεθεί σε διαφορετικές περιοχές του πνεύμονα, τα πιο πρόσφατα μπορούν να χωριστούν σε τρεις κατηγορίες: στα εμπειρικά μοντέλα, στα δυναμικά μοντέλα Lagrange και στα δυναμικά μοντέλα Euler. Στους δύο τύπους δυναμικών μοντέλων, λύνονται εξισώσεις που αφορούν τη δυναμική των αερολυμάτων για να γίνει πρόβλεψη της ποσότητας που εναποτίθεται σε διαφορετικά μέρη του αναπνευστικού συστήματος.

Εμπειρικά Μοντέλα	Δυναμικά μοντέλα Lagrange	Δυναμικά μοντέλα Euler
ICRP (1994), Yu et al. (1992), Rudolf et al. (1990), Rudolf et al. (1986), Davies (1982)	Finlay and Stapleton (1995), Darquenne & Paiva (1994), Ferron et al. (1988), Persons et al. (1987), Martonen (1983), ICRP (1966), Beeckmans (1965)	Edwards (1995), Scott & Taulbee (1985), Egan & Nixon (1985), Taulbee et al. (1978)

Τα εμπειρικά είναι τα πιο απλά μοντέλα. Αυτά τα μοντέλα δίνουν ένα σετ αλγεβρικών εξισώσεων που είναι κατάλληλες για ένα σετ πειραματικών δεδομένων. Δεν βασίζονται όμως σε δυναμική ανάλυση, γιατί δεν λαμβάνουν υπόψη τους τη δυναμική των σωματιδίων και του ρευστού, γι' αυτό τον λόγο σε ορισμένες περιπτώσεις δεν είναι δυνατή η εφαρμογή τους.

#### 4.2.1 Δυναμικά Μοντέλα Lagrange

Στο επόμενο επίπεδο πολυπλοκότητας βρίσκονται τα δυναμικά μοντέλα Lagrange. Στις πιο πρόσφατες εκδοχές αυτών των μοντέλων, οι οποίες περιλαμβάνουν ολόκληρο το αναπνευστικό σύστημα, παρακολουθούμε την κίνηση των σωματιδίων σε μία διάσταση μέσω μίας εξιδανικευμένης γεωμετρίας του πνεύμονα όπου η ροή του ρευστού για κάθε γενιά είναι γνωστή (συνήθως είναι είτε εμβολική ροή είτε ροή Poiseuille). Η πιθανότητα εναπόθεσης υπολογίζεται μέσω των εξισώσεων που αναφέρθηκαν σε προηγούμενο κεφάλαιο. Συνήθως χρησιμοποιούνται συμμετρικές γεωμετρίες πνεύμονα, αν και μπορούν να εξεταστούν και μη συμμετρικές με την προσθήκη των τεχνικών Monte Carlo (Koblinger and Hoffman, 1990).

Οι βασικοί περιορισμοί των σημερινών μοντέλων Lagrange έχουν να κάνουν κυρίως με τη χρήση μίας μόνο διάστασης και τη δυναμική των ρευστών που θεωρούμε (αν και την ίδια στιγμή αυτά τα χαρακτηριστικά είναι που καθιστούν την επίλυση αυτών των μοντέλων απλή και χωρίς πολλές απαιτήσεις). Αυτοί οι περιορισμοί είναι υπεύθυνοι για την δυσκολία που αντιμετωπίζουν αυτά τα μοντέλα στην προσομοίωση της αξονικής διασποράς ενός αερολύματος αλλά και για την δυσκολία τους να εφαρμοστούν σε περιπτώσεις όπου οι συγκεντρώσεις του αερολύματος αλλάζουν κατά τη διάρκεια της αναπνοής.

Αν και είναι δυνατό να τροποποιήσουμε τα μοντέλα αυτά ώστε να περιλαμβάνουν παραπάνω από μία χωρικές διαστάσεις και να λυθούν κάποια από αυτά τα προβλήματα, κάτι τέτοιο θα καθιστούσε την επίλυσή τους υπολογιστικά αρκετά απαιτητική.

#### 4.2.2 Δυναμικά Μοντέλα Euler

Η γενική αρχή ενός μοντέλου Euler είναι η επίλυση μιας εξίσωσης μετάδοσης-διάχυσης για το αερόλυμα για μια εξιδανικευμένη γεωμετρία πνεύμονα, χρησιμοποιώντας ιδέες που αναπτύχθηκαν αρχικά για την μεταφορά αερίων στον πνεύμονα (Taulbee and Yu, 1975 , Taulbee et al., 1978 , Egan and Nixon, 1985). Το αερόλυμα μεταδίδεται μέσα στον πνεύμονα με την κίνηση του αέρα, αλλά παράλληλα διαχέεται στον αέρα εξαιτίας της κίνησης Brown. Όπως και με τα μοντέλα Lagrange, όλες οι εκδοχές μοντέλων εναπόθεσης Euler που αφορούν ολόκληρο το αναπνευστικό σύστημα είναι μονοδιάστατα και το βάθος μέσα στον πνεύμονα είναι η χωρική διάσταση που χρησιμοποιείται. Τέτοιου είδους μονοδιάστατα μοντέλα μπορούν να αναπτυχθούν λαμβάνοντας υπόψη την εξίσωση διατήρησης μάζας για τα σωματίδια του αερολύματος:

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_V n dV + \int_S n v \cdot dS = \int_S D_d \nabla n \cdot dS$$

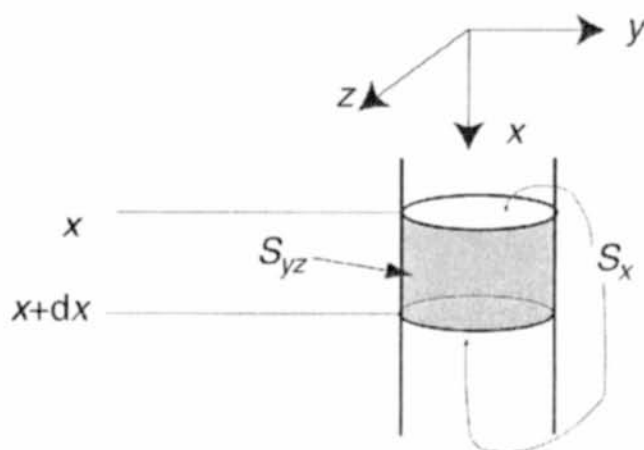
όπου

$V$  είναι ο όγκος του αερολύματος που εξετάζουμε,

$S$  οριοθετεί τον όγκο  $V$ ,

$v$  είναι η ταχύτητα του αερολύματος,

$D_d$  είναι ο συντελεστής μοριακής διάχυσης.



Εικόνα 8 : Τμήμα ενός αεραγωγού στον πνεύμονα σε βάθος  $x$  (Finlay, 2001)

Λύνοντας την παραπάνω εξίσωση για μία διάσταση και απλοποιώντας έχουμε:

$$\int_{S_x} D_d \nabla n \cdot dS = \left( D_d A_A \frac{\partial \bar{n}}{\partial x} \right) \Big|_{x+dx} - \left( D_d A_A \frac{\partial \bar{n}}{\partial x} \right) \Big|_x$$

όπου

$A_A$  είναι ολόκληρη η περιοχή στην διατομή του αεραγωγού,

$\bar{n}$  είναι ο μέσος αριθμός συγκέντρωσης για το αερόλυμα στην διατομή.

Εισάγοντας τον όρο  $F$  που αφορά τη διόρθωση ροής (White, 1999) και θεωρώντας ότι η διόρθωση ροής  $F$  είναι μια διαχυτική ροή με συντελεστή διάχυσης  $D_F$ , καταλήγουμε στην παρακάτω προσέγγιση:

$$F = -\frac{\partial}{\partial x} \left( A_A D_F \frac{\partial \bar{n}}{\partial x} \right)$$

όπου ο  $D_F$  πρέπει να προσδιορίζεται με κάποια εμπειρική μέθοδο.

Ορίζοντας το  $L$  ως τον ρυθμό εναπόθεσης ανά μονάδα μήκους ισχύει:

$$L dx = \int_{S_{yz}} D_d \nabla n \cdot dS - \int_{S_{yz}} n v \cdot dS$$

Με αντικατάσταση των παραπάνω εξισώσεων και παίρνοντας το όριο σαν  $dx \rightarrow 0$ , παίρνουμε την παρακάτω εξίσωση για την μέση συγκέντρωση αερολύματος  $\bar{n}$  σε βάθος  $x$ :

$$\frac{\partial}{\partial t} (A_T \bar{n}) + \frac{\partial}{\partial x} (A_A \bar{n} u) = \frac{\partial}{\partial x} \left( A_A D_{eff} \frac{\partial \bar{n}}{\partial x} \right) - L$$

όπου

$A_T$  είναι το συνολικό εμβαδό στη διατομή ενός αεραγωγού σε βάθος  $x$ ,



$D_{\text{eff}}$  είναι ο συντελεστής διάχυσης που δίνεται από την:

$$D_{\text{eff}} = D_d + D_F$$

όπου

$D_d$  είναι ο συντελεστής μοριακής διάχυσης

Για να βρούμε τον ρυθμό εναπόθεσης  $L$ , βασιζόμαστε στο ότι ο αριθμός σωματιδίων αερολύματος που εναποτίθενται ανά μονάδα χρόνου είναι προσεγγιστικά  $\bar{n}QP$ , όπου  $Q$  είναι ο ρυθμός ροής του αέρα στον πνεύμονα και  $P$  είναι η συνολική πιθανότητα εναπόθεσης εξαιτίας καθίζησης, πρόσκρουσης και διάχυσης. Τότε ο ρυθμός εναπόθεσης  $L$  ανά μονάδα χρόνου και μήκους δίνεται από:

$$L = \frac{\bar{n}QP}{l_m}$$

όπου

$l_m$  είναι το μήκος ενός αεραγωγού μιας γενιάς σε βάθος  $x$  στην ιδανική γεωμετρία πνεύμονα που χρησιμοποιήθηκε.

### 4.3 Επίδραση Παραμέτρων στην Εναπόθεση

Για τον ρυθμό ροής  $Q$  που αναφέρθηκε παραπάνω ισχύει:

$$Q = \bar{U} \pi D^2 / 4$$

όπου  $\bar{U}$  είναι η ταχύτητα ροής.

Οι εξισώσεις του προηγούμενου κεφαλαίου μπορούν να ξαναγραφούν ως:

$$Stk = \frac{C_c}{72\pi\mu} \frac{\rho d^2 LD}{D^3}$$

$$t' = \frac{C_c g \pi}{72\mu} \frac{\rho d^2 LD}{Q}$$

$$\Delta = \frac{kTC_c}{12\mu} \frac{L}{Qd}$$

- Από αυτές τις εξισώσεις βλέπουμε ότι το μέγεθος σωματιδίων (που εμφανίζεται ως  $d^2$ ) και η διάμετρος αεραγωγού (που εμφανίζεται ως  $D^3$ ) είναι οι μόνες μεταβλητές που είναι σε δύναμη μεγαλύτερη της μονάδας. Γι' αυτό το λόγο από όλες τις μεταβλητές, αυτές οι δύο μπορούν να έχουν την μεγαλύτερη επίδραση στην εναπόθεση. Η διάμετρος αεραγωγού είναι κάτι που φυσικά δεν μπορεί να ελεγχθεί, αλλά αυτό που μπορεί να ελεγχθεί είναι το μέγεθος σωματιδίων. Αυτό καθιστά την μεταβλητή αυτή την πιο σημαντική κατά τον σχεδιασμό συσκευών χορήγησης φαρμακευτικών αερολυμάτων.
- Από τις εξισώσεις για το  $Stk$  και το  $\Delta$  βλέπουμε ότι ο ρυθμός ροής κατά την εισπνοή αυξάνει την εναπόθεση μέσω πρόσκρουσης, αλλά μειώνει την εναπόθεση μέσω καθίζησης και διάχυσης. Γι' αυτό, η τραχεοβρογχική εναπόθεση μπορεί να αυξηθεί με τον ρυθμό ροής κατά την εισπνοή, αν ο ρυθμός αυτός είναι αρκετά μεγάλος ώστε η αδρανειακή πρόσκρουση να είναι ο κυρίαρχος μηχανισμός εναπόθεσης.
- Η επίδραση της αύξησης του ρυθμού ροής στην κυψελιδική εναπόθεση είναι πιο ξεκάθαρη, αφού αν η πρόσκρουση αυξηθεί σε στόμα – λαιμό και στην τραχειοβρογχική περιοχή εξαιτίας του ρυθμού ροής, τότε υπάρχει λιγότερη

ποσότητα διαθέσιμη για εναπόθεση στις κυψελιδικές περιοχές. Ακόμη οι εξισώσεις για το  $t'$  και το  $\Delta$  δείχνουν ότι ακόμη λιγότερη ποσότητα αερολύματος θα εναποτεθεί αφού οι κυρίαρχοι μηχανισμοί εναπόθεσης στην κυψελιδική περιοχή μειώνονται με αύξηση του ρυθμού ροής.

- Αλλαγές στην διάμετρο των αεραγωγών έχουν πολύ μεγάλη επίδραση στην εναπόθεση, αφού αυτές οι αλλαγές υψώνονται στην τρίτη δύναμη. Έτσι, η πρόσκρουση σε στόμα – λαιμό και στους τραχεοβρογχικούς αεραγωγούς μειώνεται ραγδαία αν οι διαστάσεις του αεραγωγού γίνουν μεγαλύτερες. Αυτό επιτρέπει μεγαλύτερη ποσότητα αερολύματος να φτάσει στην κυψελιδική περιοχή, το οποίο μαζί με την αύξηση της καθίζησης που συμβαίνει καθώς το  $D$  αυξάνεται, έχει σαν αποτέλεσμα δραματική αύξηση της κυψελιδικής εναπόθεσης αν η διάμετρος των αεραγωγών είναι μεγαλύτερη.
- Οι εξισώσεις για το  $Stk$  και το  $\Delta$  δείχνουν ότι αύξηση του μήκους των αεραγωγών προκαλεί αύξηση της εναπόθεσης με καθίζηση και διάχυση, κάτι που οδηγεί σε αύξηση της κυψελιδικής εναπόθεσης αν οι υπόλοιπες μεταβλητές είναι στα κανονικά επίπεδα όπου η πρόσκρουση είναι ο βασικός μηχανισμός εναπόθεσης. Επειδή αύξηση του μήκους των αεραγωγών γίνεται παράλληλα με αύξηση της διαμέτρου τους καθώς προχωράμε από την παιδική ηλικία, αυτή η αύξηση της κυψελιδικής εναπόθεσης λόγω αύξησης του μήκους των αεραγωγών, θα προστεθεί σε αυτήν που είδαμε παραπάνω λόγω της αύξησης της διαμέτρου τους.

#### 4.4 Εναπόθεση στο Στόμα και στον Λαιμό

Οι εξισώσεις για την καθίζηση, την πρόσκρουση και την διάχυση που αναφέρθηκαν στα προηγούμενα κεφάλαια, προβλέπουν την ποσότητα ενός εισπνεόμενου αερολύματος που θα εναποτεθεί στον πνεύμονα. Ωστόσο, ένα σημαντικό ποσοστό αυτού του αερολύματος μπορεί να μην φτάσει ποτέ στον πνεύμονα εξαιτίας του ‘φιλτραρίσματος’ που θα περάσει από το στόμα και τον λαιμό. Γι’αυτό, στην προσπάθεια να αναπτύξουμε ένα μοντέλο που υπολογίζει τις ποσότητες ενός εισπνεόμενου αερολύματος που εναποτίθενται στον πνεύμονα, έχει πολύ μεγάλη σημασία να γνωρίζουμε πόσο από αυτό το αερόλυμα, και τι μεγέθη σωματιδίων, είναι ικανά να προσπεράσουν το στόμα και τον λαιμό.

Μια τέτοια μελέτη ωστόσο παρουσιάζει πολλές δυσκολίες στην πράξη. Έτσι συνήθως γίνεται χρήση κάποιων εμπειρικών μοντέλων, τα οποία αν και δεν μπορούν να προσφέρουν έγκυρα αποτελέσματα για κάθε περίπτωση, παρέχουν ωστόσο μια ποιοτική κατανόηση κάποιων χαρακτηριστικών του στόματος και του λαιμού.

Η αδρανειακή πρόσκρουση είναι ο πιο σημαντικός μηχανισμός εναπόθεσης στο στόμα και τον λαιμό για εισπνεόμενα φαρμακευτικά αερολύματα. Μια σημαντική παρατήρηση που προκύπτει από τα εμπειρικά μοντέλα είναι η εναπόθεση μέσω αδρανειακής πρόσκρουσης εξαρτάται όχι μόνο από τα χαρακτηριστικά του αερολύματος, αλλά και από τον γεωμετρικό ρυθμό ροής. Τρία μοντέλα χρησιμοποιούνται κυρίως για τον υπολογισμό της εναπόθεσης στην εξωθωρακική περιοχή (Conway, 2013):

- Το πρώτο μοντέλο (Grgic et al., 2004), αναπτύχθηκε μέσω της χρήσης in vitro μετρήσεων σε ρεαλιστικές γεωμετρίες στόματος-λαιμού.

$$P_{Grgic} = 1 - \frac{1}{11.5 \left( Stk \cdot Re^{0.37} \right)^{1.912} + 1}$$

με

$$Stk = \frac{\rho_p d_p^2 Q_{gas}}{36 \mu_{gas}} \sqrt{\frac{\pi L^3}{V^3}}$$

$$Re = \frac{2 \rho_{gas} Q_{gas}}{\mu_{gas}} \sqrt{\frac{L}{\pi V}}$$

όπου

$\rho_p$  : η πυκνότητα σωματιδίων

$d_p$  : η διάμετρος σωματιδίων

$\rho_{gas}$  : η πυκνότητα του αερίου

$\mu_{gas}$  : το δυναμικό ιξώδες

$Q_{gas}$  : ο ρυθμός ροής του αερίου στην είσοδο του στόματος

$L, V$  : χαρακτηριστικό μήκος και όγκος στην εξωθωρακική περιοχή

- Το δεύτερο εμπειρικό μοντέλο είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο (Rudolf et al., 1990) :

$$P_{Rudolf} = 1 - \frac{1}{1 + 0.00011 \left( d_p^2 \cdot Q_{gas}^{0.6} \cdot TV^{-0.2} \right)^{1.4}}$$

Ωστόσο το μοντέλο αυτό δεν λαμβάνει υπόψη τα χαρακτηριστικά του αερίου και τις μορφολογικές διαφορές από άτομο σε άτομο.

- Το τρίτο μοντέλο εξωθωρακικής εναπόθεσης βασίζεται σε CFD προσομοιώσεις σε μια κατασκευασμένη εξωθωρακική γεωμετρία και έχει αναπτυχθεί για μίγματα αέρα και ηλίου/οξυγόνου (Sandeau et al., 2010):

$$P_{Sandeau} = 1 - \frac{1}{150 \left( Stk \cdot Re^{0.3} \right)^2 + 1}$$

#### 4.4.1 Σύγκριση Μοντέλων

Στην προσπάθεια να συγκριθούν τα τρία παραπάνω μοντέλα και να υπολογιστεί η *in vivo* εξωθωρακική εναπόθεση, προκύπτουν αρκετές δυσκολίες και περιορισμοί. Μερικές από αυτές είναι ότι τα μοντέλα υπολογίζουν την εναπόθεση για μία μόνο αναπνοή, ή μερικές πανομοιότυπες αναπνοές, ενός αερίου που χαρακτηρίζεται από μονή ή κανονικά κατανεμημένη διασπορά, και ότι υπάρχει μεγάλη ποικιλία χαρακτηριστικών από άτομο σε άτομο. Έτσι μια απευθείας σύγκριση δεν είναι δυνατή.

Εξαιτίας αυτών των προβλημάτων σχεδιάστηκε μια μελέτη η οποία παρέχει δεδομένα για την εξακρίβωση αυτών των μοντέλων. Πιο συγκεκριμένα, υπήρχε όσο το δυνατόν πιο μεγάλος έλεγχος του αερολύματος και των χαρακτηριστικών του. Τα πειράματα ήταν εξατομικευμένα βάσει υψηλής ανάλυσης αξονικής τομογραφίας του αναπνευστικού συστήματος. Ακόμη πραγματοποιήθηκαν παράλληλα σετ πειραμάτων όπου άλλαζε μία μόνο μεταβλητή, με σκοπό να απομονωθούν οι περιορισμοί των μοντέλων για μελλοντικές βελτιώσεις. Πιο πολλές λεπτομέρειες για τη μεθοδολογία μπορούν να βρεθούν στα άρθρα του Fleming και των συναδέλφων του (Fleming et al., 2004, Fleming et al., 2006).

Η μελέτη έγινε για έξι άτομα αρσενικού γένους, ηλικίας 20 ως 31 χρόνων, τα οποία δεν είχαν παρουσιάσει κάποια ασθένεια του αναπνευστικού (Conway, 2013). Για κάθε ένα άτομο πραγματοποιήθηκαν δύο πειράματα, Α και Β, όπου άλλαζε μία μόνο μεταβλητή. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται οι πειραματικές συνθήκες που χρησιμοποιήθηκαν για τα έξι άτομα:

Subject	Gas	Aerosol size	VMD (μm)	GSD	Breathing pattern	Tidal Volume (mL)	Inhalation time (s)	Breath-Hold (s)	Exhalation time (s)	Subject's FRC (mL)	Subject's height (cm)
H01A	Air	Large	5.76	1.62	Shallow	600	2.00	1.84	1.21	2360	174
H01B	Air	Small	3.11	1.49	Shallow	600	2.00	1.94	1.27	2360	174
H02A	Air	Large	5.76	1.62	Deep	1000	3.33	1.76	2.15	4800	187
H02B	Air	Small	3.38	1.61	Deep	1000	3.33	2.73	1.22	4800	187
H03A	Air	Large	6.05	1.75	Shallow	600	2.00	2.08	1.52	3170	177
H03B	Air	Large	6.05	1.75	Deep	1000	3.33	1.75	1.46	3170	177
H04A	Air	Small	3.11	1.49	Shallow	600	2.00	1.14	1.14	4170	186
H04B	Air	Small	3.11	1.49	Deep	1000	3.33	1.74	1.12	4170	186
H05A	Air	Large	5.76	1.62	Shallow	600	2.00	0.50	0.88	3480	173
H05B	He/O <sub>2</sub>	Large	6.05	1.75	Shallow	600	2.00	0.50	0.88	3480	173
H06A	Air	Large	5.76	1.62	Deep	1000	3.33	0.62	1.22	2910	179
H06B	He/O <sub>2</sub>	Large	6.05	1.75	Deep	1000	3.33	0.62	1.22	2910	179

**Πίνακας 3 :** Πειραματικές συνθήκες για κάθε πείραμα εισπνοής (Conway, 2013)

	H01	H02	H03	H04	H05	H06	Standard
V(cm <sup>3</sup> )	91.43	54.22	110.71	75.78	109.25	74.83	76.80
L(cm)	14.42	12.90	19.20	17.00	22.80	15.34	18.80
L/V(cm <sup>-2</sup> )	0.158	0.238	0.173	0.224	0.209	0.205	0.245

**Πίνακας 4 :** Εξωθωρακικές διαστάσεις για υγιή άτομα και τυπικές διαστάσεις (Grgic, 2004)

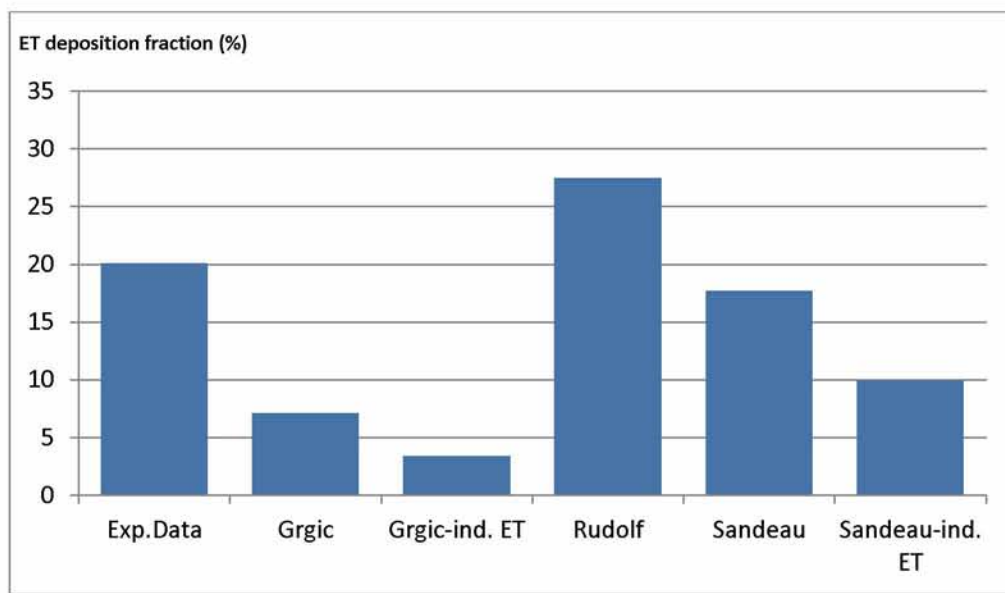
#### 4.4.2 Αποτελέσματα

Με βάση τις παραμέτρους εισόδου του προηγούμενου κεφαλαίου υπολογίστηκε η πειραματική εξωθωρακική εναπόθεση για κάθε ένα από τα τρία μοντέλα. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα:

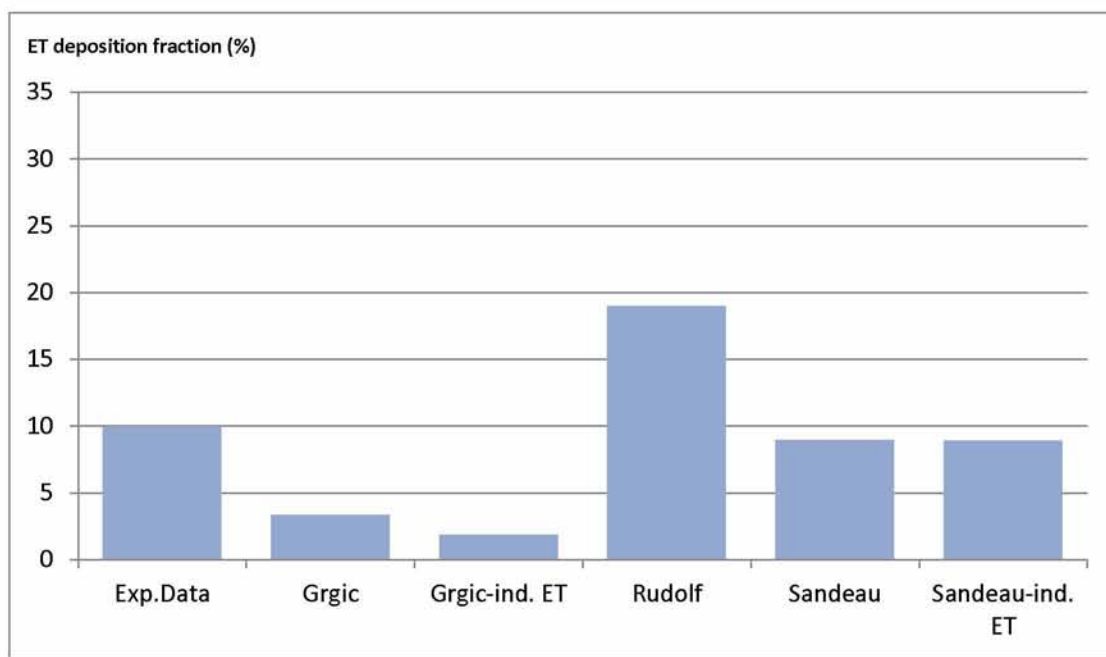
Subject	Exp.Data	Grgic		Rudolf	Sandeau	
		Standard ET dimensions	Individualized ET dimensions		Standard ET dimensions	Individualized ET dimensions
H01A	19.9	7.12	2.24	28.53	17.69	6.90
H01B	7.0	0.66	0.16	7.78	2.25	0.57
H02A	32.1	7.13	6.66	26.35	17.72	16.79
H02B	5.8	1.24	1.14	9.46	3.98	3.69
H03A	23.0	9.52	4.26	31.42	21.31	11.40
H03B	25.1	9.54	4.27	29.25	21.33	11.42
H04A	12.7	0.66	0.50	7.78	2.25	1.73
H04B	5.0	0.66	0.51	6.90	2.25	1.73
H05A	8.1	7.12	4.79	28.53	17.69	12.93
H05B	5.5	4.03	2.64	31.42	11.91	8.53
H06A	20.3	7.13	4.58	26.35	17.72	12.48
H06B	11.3	4.04	2.52	29.25	11.93	8.22

**Πίνακας 5 :** Αποτελέσματα για κάθε αντικείμενο και κάθε πείραμα. Τα δεδομένα δίνονται ως ποσοστά εισπνεόμενου αερολύματος (Conway, 2013)

Σύγκριση των δεδομένων για μεγάλα και μικρά αερολύματα αντίστοιχα:



**Εικόνα 9 :** Σύγκριση των ET DFs σαν ποσοστό της εισπνεόμενης δόσης, υπολογισμένο με διαφορετικά αναλυτικά μοντέλα. Τα δεδομένα αφορούν πειράματα που διεξήχθησαν με μεγάλου μεγέθους αερολύματα (Conway, 2013)

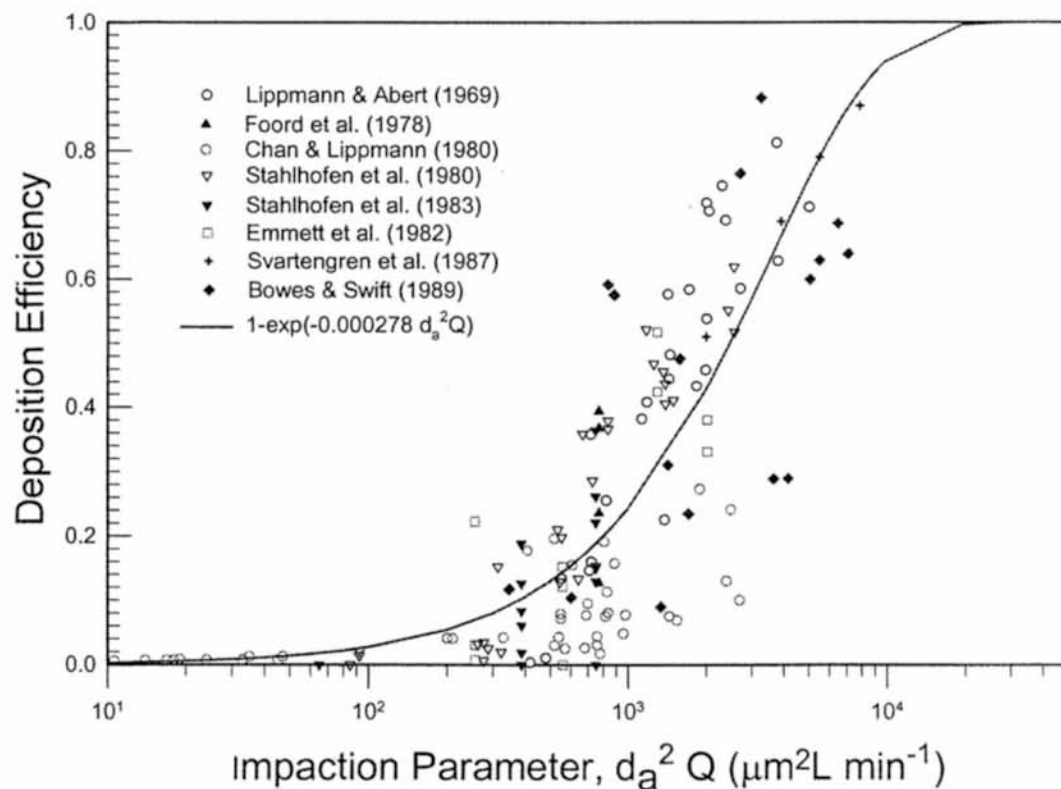


**Εικόνα 10 :** Σύγκριση των ET DFs σαν ποσοστό της εισπνεόμενης δόσης, υπολογισμένο με διαφορετικά αναλυτικά μοντέλα. Τα δεδομένα αφορούν πειράματα που διεξήχθησαν με μικρού μεγέθους αερολύματα (Conway, 2013)



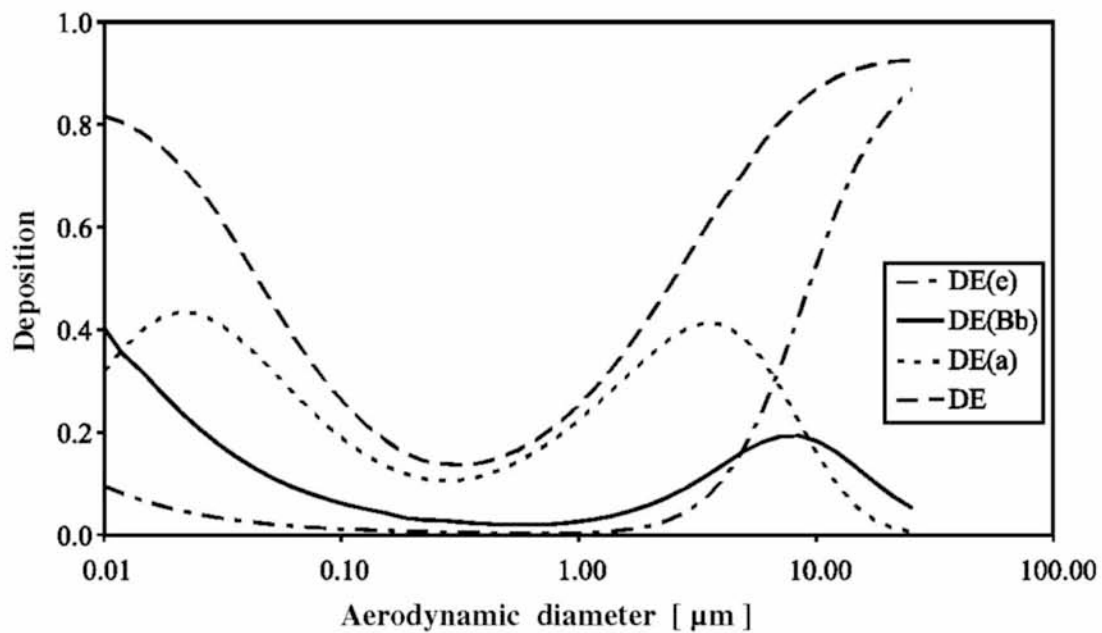
#### 4.5 Πειραματικά Δεδομένα Εναπόθεσης

Εκτός από την μελέτη των μοντέλων εναπόθεσης, πολύ χρήσιμη στην προσπάθεια κατανόησης των παραγόντων που επηρεάζουν την εναπόθεση είναι και η μελέτη των πειραματικών δεδομένων, όπου η εναπόθεση σωματιδίων έχει μετρηθεί σε ανθρώπους.



**Εικόνα 11 :** Σύνοψη της αποτελεσματικότητας της εναπόθεσης στο στόμα σαν συνάρτηση της παραμέτρου πρόσκρουσης σε εθελοντές (researchgate.net)

Το παραπάνω διάγραμμα δείχνει ξεκάθαρα την αύξηση της εναπόθεσης σε στόμα – λαιμό με την αύξηση του μεγέθους σωματιδίων και ρυθμού ροής κατά την εισπνοή.



Εικόνα 12 : Μεταβολή των διαφορετικών ειδών εναπόθεσης σε σχέση με την αεροδυναμική διάμετρο (semanticscholar.org)

DE : ολική εναπόθεση

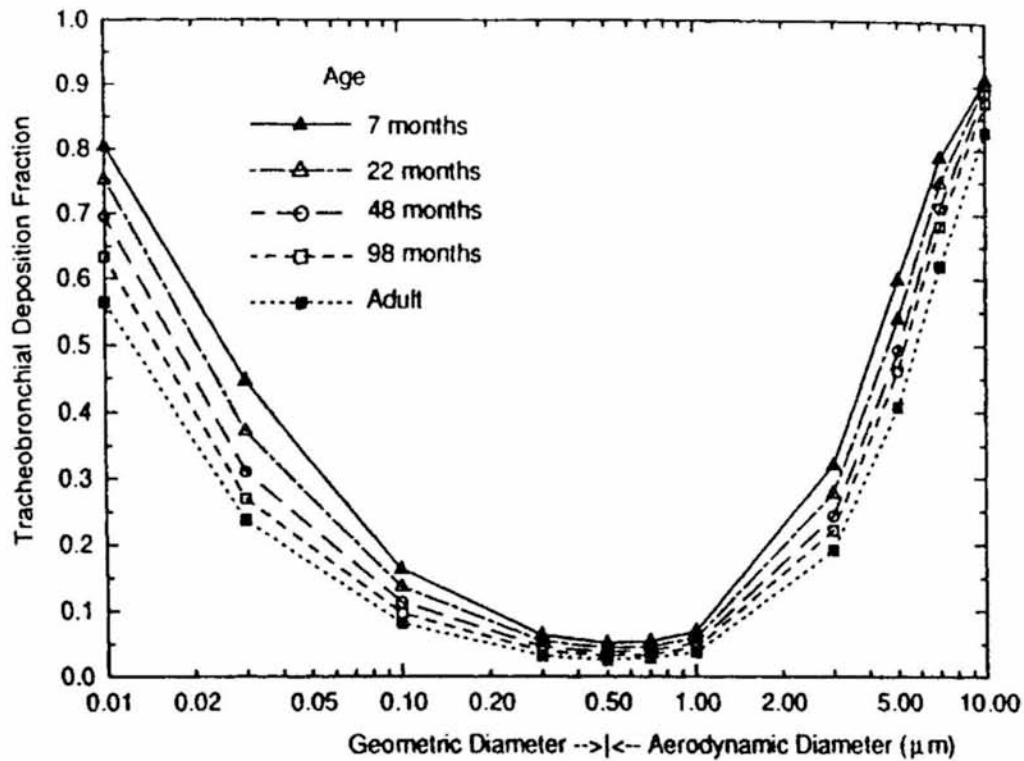
DE(Bb) : τραχεοβρογχική εναπόθεση

DE(a) : κυψελιδική εναπόθεση

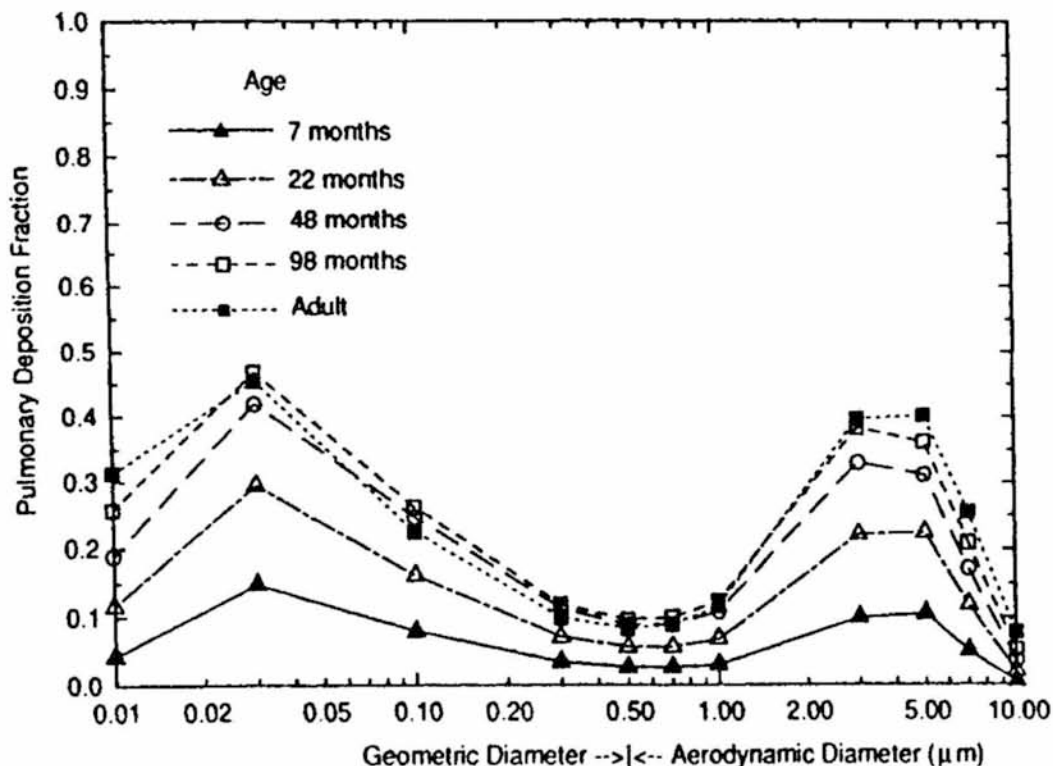
DE(e) : εξωθωρακική εναπόθεση

Το διάγραμμα δείχνει την εναπόθεση σωματιδίων στο αναπνευστικό σύστημα σε σχέση με τη διάμετρο των σωματιδίων, για ρυθμό εισπνοής  $Q = 300 \text{ ml/s}$ , όγκο ελέγχου  $700 \text{ ml}$ , σε άτομο με υγιείς πνεύμονες.

Όσον αφορά την επίδραση της ηλικίας στην εναπόθεση, όπως έχουμε ήδη αναφέρει η διάμετρος και το μήκος των αεραγωγών παίζουν καθοριστικό ρόλο. Αν και είναι πιο δύσκολο να συλλεχθούν πειραματικά δεδομένα αυτού του είδους από παιδιά, τα υπάρχοντα υποδηλώνουν ότι, όπως είναι αναμενόμενο, η ολική εναπόθεση είναι μεγαλύτερη στα παιδιά απ'ότι στους ενήλικες. Για ίδιο όγκο εισπνοής, ρυθμό ροής και μέγεθος σωματιδίων, η ολική εναπόθεση είναι σχεδόν διπλάσια στην ηλικία των 5 σε σχέση με αυτήν στην ηλικία των 25 (Yu et al., 1992).



Εικόνα 13 : Τραχεοβρογχική εναπόθεση σε σχέση με το μέγεθος σωματιδίων και την ηλικία, υπολογισμένα μέσω δυναμικού μοντέλου Lagrange (Hofmann et al., 1989)



Εικόνα 14 : Κυψελιδική εναπόθεση σε σχέση με το μέγεθος σωματιδίων και την ηλικία, υπολογισμένα μέσω δυναμικού μοντέλου Lagrange (Hofmann et al., 1989)

Τα δύο παραπάνω διαγράμματα δείχνουν την τεράστια επίδραση που έχουν οι αλλαγές στις διαστάσεις των αεραγωγών λόγω ηλικίας στην εναπόθεση σωματιδίων. Για τα σωματίδια των φαρμακευτικών αερολυμάτων που μας ενδιαφέρουν, η τραχεοβρογχική εναπόθεση μειώνεται με την ηλικία εξαιτίας της συσχέτισής της με τη διάμετρο των αεραγωγών. Η κυψελιδική εναπόθεση αυξάνεται με την ηλικία εξαιτίας της συσχέτισής της με τις διαστάσεις των αεραγωγών.

Από την άλλη, η εναπόθεση σε στόμα και λαιμό μπορεί να είναι πολύ μεγαλύτερη στα παιδιά απ'ότι στους ενήλικες, εξαιτίας της μεγαλύτερης πρόσκρουσης. Γι'αυτό, αν και η συνολική εναπόθεση μπορεί να είναι μεγαλύτερη στα παιδιά, η ποσότητα που φτάνει στον πνεύμονα μπορεί να είναι μικρότερη, ακόμα και αν γίνει χορήγηση της ίδιας ποσότητας αερολύματος όπως και σε έναν ενήλικα.

Εκτός από τις διαφορές που οφείλονται στις μικρότερες διαστάσεις των αεραγωγών, και οι ρυθμοί εισπνοής είναι γενικά μικρότεροι σε παιδιά απ'ότι στους ενήλικες. Ο ρυθμός εισπνοής επηρεάζει την εναπόθεση με αντίθετο τρόπο απ'ότι οι διαστάσεις των αεραγωγών, ωστόσο η επίδρασή του είναι συγκριτικά πολύ μικρότερη.

Η παρούσα διπλωματική έχει ως στόχο την μελέτη και την παρουσίαση της βιβλιογραφίας σχετικά με την εναπόθεση εισπνεόμενων φαρμακευτικών σωματιδίων. Πραγματοποιήθηκε μελέτη των μοντέλων και των σχέσεων που περιγράφουν την εναπόθεση σωματιδίων στα διάφορα μέρη του αναπνευστικού συστήματος, με επίκεντρο την εξωθωρακική εναπόθεση και το ποσοστό του αερολύματος που θα παραμείνει στο στόμα και τον λαιμό.

Με βάση την εμπειρία που αποκτήθηκε κατά τη διάρκεια της παρούσας διπλωματικής, ένα βασικό συμπέρασμα είναι η πολυπλοκότητα της πρόβλεψης του ποσοστού αυτού. Υπάρχει μια πληθώρα παραγόντων που καθιστά δύσκολο τον ακριβή υπολογισμό των εναποθέσεων στις διάφορες περιοχές του αναπνευστικού συστήματος, από τα διαφορετικά χαρακτηριστικά του κάθε ατόμου (φύλο, ηλικία κ.α.), μέχρι τα διαφορετικά χαρακτηριστικά των σωματιδίων του ίδιου του αερολύματος. Για τον λόγο αυτό έχουμε οδηγηθεί στη χρήση κυρίως εμπειρικών μοντέλων, τα οποία παρέχουν μια πολύ χρήσιμη ενδεικτική πρόβλεψη. Στο τελευταίο κεφάλαιο έγινε μια σύγκριση των μοντέλων με χρήση πειραματικών δεδομένων, όπου πραγματοποιήθηκε όσο το δυνατόν πιο μεγάλος έλεγχος του αερολύματος με σκοπό την καλύτερη κατανόηση των παραγόντων που καθορίζουν την εναπόθεση.

Η έρευνα που έχει γίνει μέχρι σήμερα για την πρόβλεψη των εναποθέσεων στην εξωθωρακική περιοχή, αλλά και στις υπόλοιπες περιοχές του αναπνευστικού συστήματος, αν και πολύ σημαντική, δεν είναι ακόμη αρκετά μεγάλη. Έτσι κάποιες προτάσεις για μελλοντική έρευνα είναι η διεξαγωγή πειραμάτων μεγαλύτερης κλίμακας για την εξακρίβωση και βελτιστοποίηση των μοντέλων που έχουμε στη διάθεσή μας.

- Balásházy I., Martonen T. and Hofmann W., 1990, Inertial Impaction and Gravitational Deposition of Aerosols in Curved Tubes and Airway Bifurcations, *Aerosol Science and Technology*, 13:308-321
- Cai F. and Yu C., 1988, Inertial and Interceptional Deposition of Spherical Particles and Fibers in a Bifurcating Airway, *J. Aerosol Sci.*, 19:679-688
- Chan L. T. and Lippmann M., 1980, Experimental Measurements and Empirical Modelling of the Regional Deposition of Inhaled Particles in Humans, *American Industrial Hygiene Association Journal*, 41:399-409
- Conway J., Katz I., Pichelin M., Caillibotte G., Montesantos S., Majoral C., Martonen T., Fleming J., Bennett M., 2013, Controlled, Parametric, Individualized. 2D, and 3D Imaging Measurements of Aerosol Deposition in the Respiratory Tract of Healthy Human Subjects: Preliminary Comparisons with Simulations, *Aerosol Science and Technology*, 47:7, 714-723
- DeHaan W. H. and Finlay W. H., 2004, Predicting Extrathoracic Deposition from Dry Powder Inhalers, *J. Aerosol Sci.*, 35:309-331
- Finlay W. H., 2001, The Mechanics of Inhaled Pharmaceutical Aerosols: An Introduction, Academic Press
- Finlay W., Lange C., King M. and Speert D., 2000, Lung Delivery of Aerosolized Dextran, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 161:91-97
- Grgic B., Finlay W. H., Burnell P. K. P., and Heenan A. F., 2004 , In Vitro Intersubject and Intrasubject Deposition Measurements in Realistic Mouth-Throat Geometries, *J. Aerosol Sci.*, 35:1025-1040
- Haefeli-Bleuer B. and Weibel E., 1988, Morphometry of the Human Pulmonary Acinus, *The Anatomical Record*, 220:401-414
- Heyder J., 2004, Deposition of Inhaled Particles in the Human Respiratory Tract and Consequences for Regional Targeting in Respiratory Drug Delivery, *Proceedings of the American Thoracic Society*, 1:315-320

- Heyder J. and Gebhart J., 1977, Gravitational Deposition of Particles from Laminar Aerosol Flow Through Inclined Circular Tubes, *J. Aerosol Sci.*, 8:289-295
- Heyder J., Gebhart J. and Scheuch G., 1985, Interaction of Diffusional and Gravitational Transport in Aerosols, *J. Aerosol Sci.*, 15:697-707
- Heyder J., Gebhart J., Rudolf G., Schiller C. and Stahlhofen W., 1986, Deposition of Particles in the Human Respiratory Tract in the Size Range 0.005-15  $\mu\text{m}$ , *Proceedings of the American Thoracic Society*, 1:315-320
- ICPR, 1994, Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection, *Annals of the ICPR (International Commission on Radiological Protection)*, ICPR Publication 66, Elsevier, New York
- Ingham D., 1975, Diffusion of Aerosols from a Stream Flowing Through a Cylindrical Tube, *J. Aerosol Sci.*, 6:125-132
- Longest W. and Holbrook L., 2012, In Silico Models of Aerosol Delivery to the Respiratory Tract – Development and Applications, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64:296-311
- Martin A. R. and Finlay W. H., 2006, A General, Algebraic Equation for Predicting Total Respiratory Tract Deposition of Micrometer-Sized Aerosol Particles in Humans, *J. Aerosol Sci.*, 38:246-253
- Ochs M., Nyengaard J., Jung A., Knudsen L., Voigt M., Wahlers T. and Gundersen H., 2004, The Number of Alveoli in the Human Lung, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 169:120-124
- Park S.S. and Wexler A.S., 2007, Particle Deposition in the Pulmonary Region of the Human Lung: Multiple Breath Aerosol Transport and Deposition, *J. Aerosol Sci.*, 38:509-519
- Quanjer P., Tammeling G., Cotes J., Pedersen O., Peslin R. and Yernault J., 1993, Lung Volumes and Forced Ventilatory Flows, *European Respiratory Journal*, 6:5-40
- Rudolf G., Köbrich R. and Stahlhofen W., 1990, Modelling and Algebraic Formulation of Regional Aerosol Deposition in Man, *J. Aerosol Sci.*, 21:S403-406
- Sandau J., Katz I., Fodil R., Louis B., Apiou-Sbirlea G., Caillibotte G. et al., 2010, CFD Simulation of Particle Deposition in a Reconstructed Human Oral Extrathoracic Airway for Air and Helium-Oxygen Mixtures, *J. Aerosol Sci.*, 41:281-294
- Stahlhofen W., Rudolf G. and James A., 1989, Intercomparison of Experimental Regional Aerosol Deposition Data, *J. Aerosol Sci.*, 2:285-308

- Taulbee D. and Yu C., 1975, A Theory of Aerosol Deposition in the Human Respiratory Tract, *Journal of Applied Physiology*, 38:77-85
- Wang C. S., 1975, Gravitational Deposition of Particles from Laminar Flows in Inclined Channels, *J. Aerosol Sci.*, 6:191-204
- Weibel E., 1963, Morphometry of the Human Lung, Berlin, Heidelberg: Springer
- Φιλίππιτζής Φ., 2016, Μοντελοποίηση κατά Euler Μεταφοράς και Εναπόθεσης Σωματιδίων σε Πνευμονικές Ροές, Διπλωματική Εργασία, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Online Πηγές:

wikipedia

researchgate.net

semanticscholar.org

google.com